



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: **0 427 246 A2**

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90121339.7

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **A61K 31/19, A61K 31/385**

(22) Anmeldetag: 08.11.90

(30) Priorität: 09.11.89 DE 3937325  
16.05.90 DE 4015728

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.05.91 Patentblatt 91/20

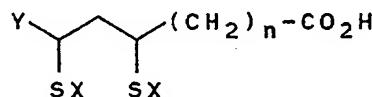
(84) Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Anmelder: ASTA Pharma AG  
Weismüllerstrasse 45  
W-6000 Frankfurt am Main 1(DE)

(72) Erfinder: Kalden, Joachim, Prof. Dr.  
Löwenichstrasse 19  
W-8520 Erlangen(DE)  
Erfinder: Fleckenstein, Bernhard, Prof. Dr.  
Schlaifhausen 93  
W-8551 Wiesenthau(DE)  
Erfinder: Baur, Andreas, Dr.  
Burgbergstrasse 60  
W-8520 Erlangen(DE)  
Erfinder: Harrer, Thomas, Dr.  
Falkenauer Strasse 2  
W-8520 Erlangen(DE)

(54) Arzneimittel, welche als Wirkstoff Schwefel enthaltende Carbonsäuren enthalten sowie deren Verwendung zur Bekämpfung von Retroviren.

(57) Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I,



I

worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbaren Salze, ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 20 mg bis 6 g, insbesondere 50 mg bis 2 g, vorzugsweise 100 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I enthält, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 800 mg pro ml, vorzugsweise 10 mg bis 500 mg, insbesondere 40 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten, und Verfahren zu deren Herstellung.

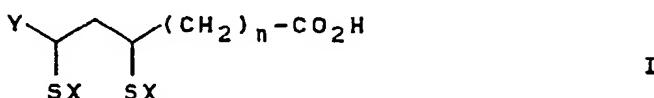
**EP 0 427 246 A2**

**ARZNEIMITTEL, WELCHE ALS WIRKSTOFF SCHWEFEL ENTHALTENDE CARBONSÄUREN ENTHALTEN  
SOWIE DEREN VERWENDUNG ZUR BEKÄMPFUNG VON RETROVIREN.**

Die Erfindung betrifft spezifische Arzneimittel und Verfahren zur deren Herstellung, wobei diese Arzneimittel ganz bestimmte Wirkstoffgehalte an Wirkstoffen gemäß den Patentansprüchen 1, 2 und 3 enthalten. Diese Arzneimittel sind beispielsweise zur Bekämpfung von Retroviren (zum Beispiel HIV-Viren) beziehungsweise von Erkrankungen, die durch Retroviren hervorgerufen werden, geeignet.

- 5 Im einzelnen betrifft die Erfindung folgende Arzneimittel und Verfahren zu deren Herstellung:  
A Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I,

10



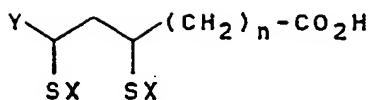
15 worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbaren Salze ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 20 mg bis 6 g, insbesondere 50 mg bis 2 g, vorzugsweise 100 mg bis 1 g oder auch 400 mg beziehungsweise 500 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I enthält (bei Anwendung gegen Aids vorzugsweise auch 400 mg bis 4 g, insbesondere 1 g bis 3 g an Gesamtmenge Wirkstoff I), oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 800 mg pro ml, vorzugsweise 10 mg bis 500 mg, insbesondere 40 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten.

20 25 B Arzneimittel enthaltend  $\alpha$ -Liponsäure, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 51 mg bis 6 g, insbesondere 100 mg bis 2 g, vorzugsweise 200 mg bis 1 g oder auch 400 mg beziehungsweise 500 mg bis 1 g  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten, oder in Form von Injektionslösungen, die 26 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 50 mg bis 200 mg insbesondere 100 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten oder, daß es sich um Trinklösungen, -suspensionen oder -emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 1 mg bis 50 mg pro ml, insbesondere 5 mg bis 10 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz hiervon enthalten.

30 35 C Arzneimittel enthaltend Dihydroliponsäure, die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 601 mg bis 6 g, insbesondere 610 mg bis 2 g, vorzugsweise 650 mg bis 1 g Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten, oder in Form von Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen, die 182 mg/ml bis 1137 mg/ml, vorzugsweise 200 mg/ml bis 1000 mg/ml, insbesondere 300 mg/ml bis 500 mg/ml an Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten.

40 45 D Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorstehend genannten Mittel gemäß A) bis C), die dadurch gekennzeichnet sind, daß die Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten, zusätzlich übliche pharmazeutische Trägermittel, Hilfsmittel, Stabilisatoren, Lösungsvermittler und/oder Verdünnungsmittel enthalten, wobei im Falle von Lösungen zusätzlich Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler vorhanden sein können. Als Stabilisatoren beziehungsweise Lösungsvermittler können hierbei zum Beispiel folgende Stoffe verwendet werden: aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohole, die eine, zwei oder drei Hydroxylgruppen enthalten, Polyethylenglykole mit Molgewichten zwischen 200-600; übliche physiologische verträgliche organische Amide, natürliche  $\alpha$ -Aminosäuren, aliphatische Amine, Hydroxyethyltheophyllin, Trometamol, Diethylenglykolmonomethyl ether.

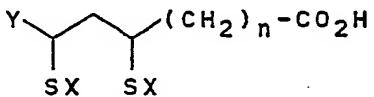
50 E Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens eine Verbindung der Formel I,



worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.

10 F Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß mindestens eine Verbindung der Formel I,

15



worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird, wobei die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 20 mg bis 6 g, vorzugsweise 50 mg bis 2 g, insbesondere 100 mg bis 1 g oder auch 400 mg beziehungsweise 500 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I enthält, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 800 mg pro ml, insbesondere 10 mg bis 500 mg, vorzugsweise 40 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthalten.

25 G Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß  $\alpha$ -Liponsäure oder Dihydroliponsäure mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird, wobei die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen im Falle der  $\alpha$ -Liponsäure 51 mg bis 6 g, vorzugsweise 100 mg bis 2 g, insbesondere 200 mg bis 1 g oder auch 400 mg beziehungsweise 500 mg bis 1 g  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält, oder daß es sich im Falle der  $\alpha$ -Liponsäure um Injektionslösungen handelt, die 26 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 50 mg bis 200 mg, insbesondere 100 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten oder, daß es sich um Trinklösungen, -Suspensionen oder -emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 1 mg bis 50 mg pro ml, insbesondere 5 mg bis 10 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthalten, und wobei die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen im Falle der Dihydroliponsäure 601 mg bis 6 g, insbesondere 610 mg bis 2 g, vorzugsweise 650 mg bis 1 g Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 182 mg/ml bis 1137 mg/ml, vorzugsweise 200 mg/ml bis 1000 mg/ml, insbesondere 300 mg/ml bis 500 mg/ml an Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthalten.

30 H Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon mit einem oder mehreren der folgenden Stoffen: Stärke, Cyclodextrin, Harnstoff, Cellulose, Cellulosederivate, Lactose, Formalin-Casein, modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat, Kieselsäure, Talcum vermischt, die erhaltene Mischung gegebenenfalls mit einer wässrigen oder alkoholischen Lösung, die als Bestandteil Gelatine, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymerisat und/oder Polyoxyethylensorbitanmonooleat enthalten kann, granuliert oder pelletiert, das Granulat oder das Pellets

gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Hilfsstoffe homogenisiert, und die Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt oder das Granulat oder die Pellets in Beutel abfüllt, wobei die Tabletten, Kapseln oder Beutel in der Dosierungseinheit

- 5 a) für den Fall, daß es sich um Verbindungen der Formel I mit Ausnahme der  $\alpha$ -Liponsäure und der Dihydroliponsäure handelt, 20 mg bis 6 g, insbesondere 50 mg bis 2 g, vorzugsweise 100 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder eines Salzes hiervon enthalten;
- b) für den Fall, daß es sich um  $\alpha$ -Liponsäure handelt, 51 mg bis 6 g, insbesondere 100 mg bis 2 g, vorzugsweise 200 mg bis 1 g oder auch 400 mg beziehungsweise 500 mg bis 1 g  $\alpha$ -Liponsäure oder ein Salz hiervon enthalten;
- 10 c) für den Fall, daß es sich um Dihydroliponsäure handelt, 601 mg bis 6 g, insbesondere 610 mg bis 2 g, vorzugsweise 650 mg bis 1 g Dihydroliponsäure oder ein Salz hiervon enthalten.

I Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon bei einer Temperatur zwischen 20 und 120° C, gegebenenfalls in Gegenwart eines und/oder mehrerer Emulgatoren und/oder Komplexbildnern mit mindestens einem der folgenden Stoffe zu einer Mischung homogenisiert und/oder emulgiert: Wasser, Glycerin, Paraffin, Vaseline, aliphatischer Alkohol mit 12 bis 25 C-Atomen, aliphatische Monocarbonsäure mit 15 bis 20 C-Atomen, Sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylenpolyolfettsäureester, ein- oder mehrwertiger niedrigmolekularer aliphatischer Alkohol, Fettsäureglycerid, Wachs, Silikon, Polyethylenglykol, wobei eine solche Mischung eine streichfähige Zubereitung darstellt und

- 20 a) für den Fall, daß es sich um Verbindungen der Formel I mit Ausnahme der Dihydroliponsäure handelt, 0,1 bis 50 Gew. %, insbesondere 0,5 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew. % an Gesamtmenge des Wirkstoffs I (einschließlich der  $\alpha$ -Liponsäure) oder eines Salzes hiervon enthält;
- b) für den Fall, daß es sich um Dihydroliponsäure handelt, 21 bis 99, insbesondere 25 bis 70, vorzugsweise 30 bis 40 Gew. % Dihydroliponsäure oder ein Salz hiervon enthält.

25 J Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon bei Temperaturen zwischen 20 und 100° C, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/ oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen, Dimethylsulfoxid, Polyethylenoxid oder Ölen oder Mischungen hiervon auflöst, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser, Alkohol, Dimethylsulfoxid, Polyethylenoxid oder Öl auffüllt, daß die Endlösung, Endsuspension oder Endemulsion

- 30 a) für den Fall, daß es sich um Verbindungen der Formel I mit Ausnahme der  $\alpha$ -Liponsäure und der Dihydroliponsäure handelt, 0,2 mg bis 800 mg pro ml, insbesondere 10 mg bis 500 mg, vorzugsweise 40 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder eines Salzes hiervon enthält;
- b) für den Fall, daß es sich um Injektionslösungen der  $\alpha$ -Liponsäure handelt, 26 mg bis 500 mg pro ml, insbesondere 50 mg bis 200 mg, vorzugsweise 100 mg pro ml  $\alpha$ -Liponsäure oder ein Salz hiervon enthält;
- c) für den Fall, daß es sich um Trinklösungen, -suspensionen beziehungsweise -emulsionen der  $\alpha$ -Liponsäure handelt, 0,2 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 1 mg bis 50 mg pro ml, insbesondere 5 mg bis 10 mg pro ml  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält;
- d) für den Fall, daß es sich um Dihydroliponsäure handelt, 182 mg/ml bis 1137 mg/ml, vorzugsweise 200 mg/ml bis 1000 mg/ml, insbesondere 300 mg/ml bis 500 mg/ml an Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält.

K Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß die Herstellung dieser Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens einer Verbindung der Formel I enthalten, zusätzlich unter Zusatz üblicher Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler erfolgt.

L Ein Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß als Stabilisatoren beziehungsweise Lösungsvermittler folgende Stoffe bei der Herstellung zugesetzt werden: aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohole, die eine, zwei oder drei Hydroxylgruppen enthalten, Polyethylenglykole mit Molgewichten zwischen 200-600; übliche physiologische verträgliche organische Amide, natürliche  $\alpha$ -Aminosäuren, aliphatische Amine, Hydroxyethyltheophyllin, Trometamol, Diethylenglykolmonomethylether.

M Die Verwendung einer Verbindung der Formel I und deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln, die zur Bekämpfung von Erkrankungen geeignet sind, beispielsweise solchen, die durch Retroviren hervorgerufen werden.

Die entsprechenden Arzneimittel können auch im Gemisch mit anderen pharmakologisch aktiven Stoffen verwendet werden. Insbesondere können die Wirkstoffe der Formel I auch mit anderen gegen Retroviren insbesondere HIV wirksamen Mittel kombiniert werden, beispielsweise mit Didideoxynosin,

Didesoxycytidin, insbesondere aber mit  $\alpha$ -Interferon und/oder Azidothymidin (AZT).

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können jeweils als Wirkstoff eine einzige Verbindung der Formel I oder aber auch 2 und mehr Verbindungen der Formel I enthalten. Im letzteren Fall beziehen sich die angegebenen Dosierungen stets auf die Summe der Wirkstoffe gemäß der Formel I, das heißt, die

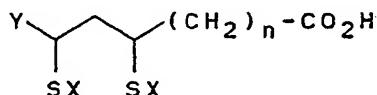
5 Wirkkomponente I oder Komponente a. Dasselbe gilt ebenfalls bei Kombinationen, beispielsweise Kombinationen mit anderen antiretroviral-wirksamen Substanzen (Komponente b). Auch hier können als Komponente b nur eine, aber auch 2 und mehr (vorzugsweise 2) antiretroviral wirksame Substanzen verwendet werden, wobei im letzten Falle auch hier die hierfür angegebenen Dosierungen stets für die Summe der jeweils vorliegenden antiretroviralwirksamen Stoffe gelten.

10 Der Ausdruck "Dosierungseinheit" bezieht sich stets auf eine Einzeldosis, die pro Tag auch mehrmals verabreicht werden kann.

Falls die Dosis in Form von Enzymeinheiten angegeben wird, handelt es sich um die Dosis, die für einen ganzen Tag gilt, wobei eine solche Dosis auf einmal, vorzugsweise jedoch verteilt über einen Tag (zum Beispiel in Form von Infusion) gegeben wird. Die Dosis-Angabe in Enzymeinheiten gilt insbesondere für

15 Kombinationen mit  $\alpha$ -Interferon.

Weiterhin betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel



I

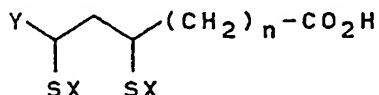
25 worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt, beziehungsweise deren therapeutisch verwendbaren Salzen zur Bekämpfung von Retroviren, insbesondere des Human Immunodeficiensvirus (HIV) sowie Mittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Retroviren verursacht werden beziehungsweise sind, welche Verbindungen der Formel I oder deren therapeutisch verwertbare Salze als Wirkstoffe enthalten.

30 Solche Arzneimittel können übliche pharmazeutische Träger-, Hilfs- und/oder Verdünnungsmittel enthalten. Die Erfindung betrifft daher auch ein Verfahren zur Formulierung von Wirkstoffen der Formel I mit üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Verdünnungsmitteln zu einem Arzneimittel für die Behandlung von durch Retroviren verursachten Erkrankungen.

35 Die Mittel zur Bekämpfung von Retroviren enthalten die Wirkstoffe der Formel I beispielsweise in einer solchen Menge, daß bei ein- oder mehrmaliger Applikation täglich im Körper ein Wirkspiegel zwischen 3,5 und 200 mg/kg Körpergewicht vorliegt.

Die Erfindung betrifft darüberhinaus auch ein Erzeugnis zur Bekämpfung von Retroviren, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es neben den üblichen pharmazeutischen Träger- und/oder Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen

40 a) eine Verbindung der Formel



I

50 worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt und

b) eine andere antiretroviralwirksame Substanz

oder jeweils ein physiologisch unbedenkliches Salz beider Wirkstoffe, in einer eine synergistische Wirkung erzeugenden Menge enthält und in einer Form vorliegt, die sowohl eine gemeinsame als auch eine getrennte therapeutische Anwendung beider Wirkstoffe gestattet.

55 Die andere gegen Retroviren wirksame Substanz kann zum Beispiel sein:

Azidothymidin (AZT), Didesoxyinosin (DDI),

$\alpha$ -Interferon oder Didesoxycytidin (DDC).

Das vorstehend erwähnte Erzeugnis ist beispielsweise dadurch gekennzeichnet, daß in der Kombination auf ein Gewichtsteil einer Verbindung der Formel I (Wirkkomponente I beziehungsweise Komponente a) jeweils 0,01 bis 100 Gewichtsteile der anderen Komponente gemäß b) oder auf 1 mg Wirkkomponente I (Komponente a) jeweils 20 - 200 000 Enzymeinheiten der anderen Komponente gemäß b) kommen,  
 5 beziehungsweise daß in der Dosierungseinheit die Kombination 50 mg bis 6 g, vorzugsweise 200 mg bis 2 g Wirkkomponente I und 10 bis 300 mg, vorzugsweise 50 bis 200 mg beziehungsweise  $5 \times 10^5$  Enzymeinheiten (Units) bis  $8 \times 10^6$  Enzymeinheiten, vorzugsweise  $1 \times 10^6$  bis  $4 \times 10^6$  Enzymeinheiten der anderen Komponente gemäß b) enthält.

Zusätzlich kann ein solches Mittel/Erzeugnis auch Vitamine, vorzugsweise Vitamine B<sub>1</sub> und/oder E enthalten.  
 10

Ebenfalls betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung eines wie vorstehend beschriebenen Erzeugnisses, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man 1 Gewichtsteil Wirkkomponente I und 0,01 bis 100 Gewichtsteile beziehungsweise 20 bis 200 000 Enzymeinheiten der anderen Komponente gemäß b), wobei die Wirkstoffe auch in Form ihrer Salze vorliegen können, zusammen mit üblichen Träger- und/oder  
 15 Verdünnungs- beziehungsweise Hilfsstoffen sowie gegebenenfalls unter Zusatz von Vitaminen zu Erzeugnissen verarbeitet, welche in der Dosierungseinheit 50 mg bis 6 g Wirkkomponente I und 10 bis 300 mg beziehungsweise  $5 \times 10^5$  bis  $8 \times 10^6$  Enzymeinheiten der anderen Komponente gemäß b) enthalten.

Die Verbindungen der Formel I einschließlich der  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure können auch in Form ihrer optisch isomeren (R(+)- und S(-)-Form, üblicherweise liegen die Verbindungen I als Racemate  
 20 vor) beziehungsweise diastereomeren Formen für die Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen und Zübereitungen sowie die angegebene Anwendung verwendet werden. Vorzugsweise kommen als Verbindungen der Formel I die  $\alpha$ -Liponsäure und die Dihydroliponsäure (Racemate sowie die entsprechenden Enantiomeren) in Frage.

$\alpha$ -Liponsäure ist in Form des Racemats (Thioctsäure®) in Pflanzen und Tieren weit verbreitet; sie wirkt  
 25 in vielen enzymatischen Reaktionen als Coenzym, stellt einen Wachstumsfaktor für manche Bakterien und Protozoen dar und wird bei Knollenblätterpilzvergiftungen eingesetzt. Weiterhin weist das  $\alpha$ -Liponsäure-Racemat antiphlogistische, antinociceptive (analgetische) sowie zytoprotektive Eigenschaften auf. Thiocsäure ist als Arzneimittel für folgende Indikationen auf dem Markt:  
 Fettleber und Fettzirrhose, besonders durch Alkohol chronische Lebererkrankung,  
 30 durch Pilzvergiftung verursachte Leberschädigung, diabetische Neuropathie, alkoholische Neuropathie.

Dihydroliponsäure ist die 6,8-Dimercapto-octansäure. Aus Tieruntersuchungen ist bekannt, daß Dihydroliponsäure Schlangengift inaktiviert. Diese Untersuchungen erfolgten beispielsweise an Ratten und Mäusen, wobei Lösungen in Wasser oder physiologische Kochsalzlösung verwendet wurden, die das Schlangengift  
 35 und Dihydroliponsäure enthielten.

In den bisher bekannten Zübereitungen sind  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure in relativ niedrigen Mengen vorhanden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel mit höheren Mengen an  $\alpha$ -Liponsäure beziehungsweise Dihydroliponsäure sind neu; es war außerdem nicht naheliegend, daß dies Wirkstoffe in höherer Dosierung vorteilhaftere pharmazeutische Wirkungen zeigen, beispielsweise bei der Behandlung von Aids.  
 40

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel erfolgt in bekannter Weise, wobei die bekannten und üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe sowie sonstige übliche Träger- und Verdünnungsmittel verwendet werden können. Als derartige Träger- und Hilfsstoffe kommen zum Beispiel solche Stoffe in Frage, die in folgenden Literaturstellen als Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete empfohlen beziehungsweise angegeben sind: Ullmanns Enzyklopädie der technischen Chemie, Band 4 (1953), Seite 1 bis 39; Journal of Pharmaceutical Sciences, Band 52 (1963), Seite 918 ff., H. v. Czetsch-Lindenwald, Hilfsstoffe für Pharmazie und angrenzende Gebiete; Pharm. Ind., Heft 2 (1961), Seite 72 ff.; Dr. H.P. Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, Cantor KG, Aulendorf in Würtemberg (1989).  
 45

Die pharmazeutische und galenische Handhabung der Verbindungen der Formel I erfolgt nach den üblichen Standardmethoden. Beispielsweise werden die Wirkstoffe und Hilfs- beziehungsweise Trägerstoffe durch Rühren oder Homogenisieren (zum Beispiel mittels üblicher Mischgeräte) gut vermischt, wobei im allgemeinen bei Temperaturen zwischen 20 und 50° C, vorzugsweise 20 bis 40° C, insbesondere bei  
 55 Raumtemperatur gearbeitet wird. Im Übrigen wird auf das folgende Standardwerk verwiesen: Sucker, Fuchs, Speiser, Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag Stuttgart, 1978.

Die Applikation der Arzneimittel kann auf die Haut oder Schleimhaut oder in das Körperinnere erfolgen, beispielsweise oral, enteral, pulmonal, nasal, lingual, intravenös, intraarteriell, intrakardial, intramuskulär,

intraperitoneal, intracutan, subcutan.

Bei den parenteralen Zubereitungsformen handelt es sich insbesondere um sterile beziehungsweise sterilisierte Erzeugnisse.

Die Verbindung der Formel I können auch in Form ihrer therapeutisch verwendbaren Salze eingesetzt werden. Die Herstellung solcher Salze erfolgt in hierfür bekannter Weise.

Als Salzbildner kommen zum Beispiel übliche Basen beziehungsweise Kationen in Frage, die in der Salzform physiologisch verträglich sind. Beispiele hierfür sind:

Alkali- oder Erdalkalimetalle, Ammoniumhydroxid, basiche Aminosäuren wie Arginin und Lysin, Amine der Formel NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub>R<sub>3</sub> worin die Reste R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Oxyalkyl bedeuten wie Mono- und Diethanolamin, 1-Amino-2-propanol, 3-Amino-1-propanol; Alkyldiamine mit einer Alkylenkette aus 2 bis 6-C-Atomen wie Ethyldiamin oder Hexamethylentetramin, gesättigte cyclische Aminoverbindungen mit 4 - 6 Ringkohlenstoffatomen wie Piperidin, Piperazin, Pyrrolidin, Morpholin; N-Methylglucamin, Dreatin, Trometamol.

Falls die Verbindungen der Formel I in Form ihrer Salze verwendet werden, kann der Salzbildner auch im Überschuß eingesetzt werden, das heißt in einer höheren Menge als äquimolar.

Beispiele für die Träger- und Hilfsstoffe sind Gelatine, natürliche Zucker wie Rohrzucker oder Milchzucker, Lecithin, Pektin, Stärke (zum Beispiel Maisstärke oder Amylose), Cyclodextrine und Cyclodextrinderivate, Dextran, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Gummi arabicum, Alginsäure, Tylose, Talkum, Lycopodium, Kieselsäure (zum Beispiel kolloidal), Cellulose, Cellulosederivate (zum Beispiel Celluloseether, bei denen die Cellulose-Hydroxygruppen teilweise mit niederen gesättigten aliphatischen Alkoholen und/oder niederen gesättigten aliphatischen Oxyalkoholen verestert sind, zum Beispiel Methoxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat); Fettsäuren sowie Magnesium-, Calcium- oder Aluminiumsalze von Fettsäuren mit 12 bis 22 C-Atomen), insbesondere der gesättigten (zum Beispiel Stearate), Emulgatoren, Öle und Fette), insbesondere pflanzliche (zum Beispiel Erdnußöl, Rizinusöl, Olivenöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl, Weizenkeimöl, Sonnenblumensamenöl, Kabeljau-Leberöl, jeweils auch hydriert); Glycerinester und Polyglycerinester aus gesättigten Fettsäuren C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub> bis C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub> und deren Gemische, wobei die Glycerin-Hydroxygruppen vollständig oder auch nur teilweise verestert sind (zum Beispiel Mono-, Di- und Triglyceride); pharmazeutisch verträgliche ein- oder mehrwertige Alkohole und Polyglykole wie Polyethylenglykole sowie Derivate hiervon, Ester von aliphatischen gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren (2 bis 22 C-Atome, insbesondere 10 - 18 C-Atome) mit einwertigen aliphatischen Alkoholen (1 bis 20 C-Atome) oder mehrwertigen Alkoholen wie Glykolen, Glycerin, Diethylenglykol, Pentaerythrit, Sorbit, Mannit und so weiter, die gegebenenfalls auch verestert sein können, Ester der Zitronensäure mit primären Alkoholen, Essigsäure, Harnstoff, Benzylbenzoat, Dioxolane, Glyzerinformale, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyglykolether mit C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>-Alkoholen, Dimethylacetamid, Lactamide, Lactate, Ethylcarbonate, Silicone (insbesondere mittelviskose Polydimethylsiloxane), Calciumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumphosphat, Magnesiumcarbonat und ähnliche.

Als weitere Hilfsstoffe kommen auch Stoffe in Frage, die den Zerfall bewirken (sogenannte Sprengmittel) wie: quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Natriumcarboxymethyl stärke, Natriumcarboxymethylcellulose oder mikrokristalline Cellulose. Ebenfalls können bekannte Hüllstoffe verwendet werden. Als solche kommen beispielsweise in Frage: Polymerisate sowie Copolymerisate der Acrylsäure und/oder Methacrylsäure und/oder deren Ester; Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern mit einem geringen Gehalt an Ammoniumgruppen (zum Beispiel Eudragit® RS), Copolymerisate aus Acryl- und Methacrylsäureestern und Trimethylammoniummethacrylat (zum Beispiel Eudragit® RL); Polyvinylacetat; Fette, Öle, Wachse, Fettalkohole; Hydroxypropylmethylcellulosephthalat oder -acetatsuccinat; Cellulose-acetatphthalat; Stärke-acetatphthalat sowie Polyvinylacetatphthalat; Carboxymethylcellulose; Methylcellulosephthalat, Methylcellulosesuccinat, -phthalatsuccinat sowie Methylcellulose-phthalsäurehalbester; Zein; Ethylcellulose sowie Ethylcellulose-succinat; Schellack, Gluten; Ethylcarboxyethylcellulose; Ethacrylat-Maleinsäureanhydrid-Copolymer; Maleinsäurenanhydrid-Vinylmethylether-Copolymer; Styrol-Maleinsäure-Copolymerisate; 2-Ethyl-hexyl-acrylatmaleinsäureanhydrid; Crotonsäure-Vinylacetat-Copolymer; Glutaminsäure/Glutaminsäureester-Copolymer; Carboxymethyl-ethyl-celluloseglycerinmonoctanoat; Celluloseacetatsuccinat; Polyarginin.

Als Plastifizierungsmittel für Hüllstoffe können in Frage kommen:

Citronen- und Weinsäureester (Acetyltriethylcitrat, Acetyltributyl-) Tributyl-, Triethyl-citrat); Glycerin und Glycerinester (Glycerindiacetat, -triacetat, acetylierte Monoglyceride, Rizinusöl); Phthalsäureester (Dibutyl-, Diamyl-, Diethyl-, Dimethyl-) Dipropyl-phthalat), Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-phthalat, Ethylphthalylglycolat, Butylphthalylethylglycolat und Butylglycolat; Alkohole (Propylenglycol, Polyethylenglycol verschiedener Kettenlängen), Adipate (Diethyl-adipat, Di-(2-Methoxy- oder 2-ethoxyethyl)-adipat); Benzophenon; Diethyl- und Dibutylsebacat, Dibutylsuccinat, Dibutyltartrat; Diethylenglycoldipropionat; Ethylenglykoldiacetat, -dibutyryat, -dipropionat; Tributylphosphat, Tributyrin; Polyethylenglykolsorbitanmonooleat (Polysorbate

wie Polysorbitat 80); Sorbitanmonooleat.

Zur Herstellung von Lösungen oder Suspensionen kommen beispielsweise Wasser oder physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel Alkohole (Ethanol, Propanol, Isopropanol)

1,2-Propylenglykol, Polyglykole und deren Derivate, Fettalkohole, Partialester des Glycerins), Öle (zum

5 Beispiel Erdnußöl, Olivenöl, Sesamöl, Mandelöl, Sonnenblumenöl, Sojabohnenöl, Ricinusöl, Rinderfußöl), Paraffine, Dimethylsulfoxid, Triglyceride und ähnliche.

Für injizierbare Lösungen oder Suspensionen kommen zum Beispiel nicht-toxische parenteral verträgliche Verdünnungsmittel oder Lösungsmittel in Frage, wie zum Beispiel: Wasser, 1,3-Butandiol, Ethanol 1,2-

10 Propylenglykol, Polyglykole in Mischung mit Wasser, Glycerol, Ringer's Lösung, isotonische Kochsalzlösung oder auch gehärtete Öle einschließlich synthetischer Mono-oder Diglyceride oder Fettsäuren wie Oleinsäure.

Bei der Herstellung der Zubereitungen können bekannte und übliche Lösungsvermittler, beziehungsweise Emulgatoren, verwendet werden. Als Lösungsvermittler und Emulgatoren kommen beispielsweise in

15 Frage: Polyvinylpyrrolidon, Sorbitanfettsäureester wie Sorbitantrioleat, Phosphatide, wie Lecithin, Acacia,

Tragant, polyoxyethyliertes Sorbitanmonooleat und andere ethoxylierte Fettsäureester des Sorbitan, polyoxyethylierte Fette, polyoxyethylierte Oleotriglyceride, linolierte Oleotriglyceride, Polyethylenoxyd-Kondensationsprodukte von Fettalkoholen, Alkylphenolen oder Fettsäuren oder auch 1-Methyl-3-(2-hydroxyethyl)-imidazolidon-(2). Polyoxyethyliert bedeutet hierbei, daß die betreffenden Stoffe Polyoxyethylenketten enthalten, deren Polymerisationsgrad im allgemeinen zwischen 2 bis 40 und insbesondere zwischen 10 bis 20

20 liegt.

Solche polyoxyethylierten Stoffe können beispielsweise durch Umsetzung von hydroxylgruppenhaltigen Verbindungen (beispielsweise Mono- oder Diglyceride oder ungesättigte Verbindungen wie zum Beispiel solchen, die Ölsäurereste enthalten) mit Ethylenoxyd erhalten werden (zum Beispiel 40 Mol Ethylenoxyd pro 1 Mol Glycerid).

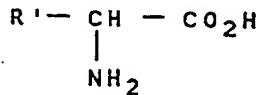
25 Beispiele für Oleotriglyceride sind Olivenöl, Erdnußöl, Rizinusöl, Sesamöl, Baumwollsaatöl, Maisöl. Siehe auch Dr. H. P. Fiedler "Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete" 1971, Seite 191 - 195.

Für wässrige Injektions- und Trinklösungen werden als Stabilisatoren beziehungsweise Lösungsvermittler, insbesondere folgende Substanzen eingesetzt: niedere aliphatische ein- und mehrwertige Alkohole mit 2

30 - 4 C-Atomen wie Ethanol, n-Propanol, Glycerin, Polyethylenglykole mit Molgewichten zwischen 200 - 600 (zum Beispiel 1 bis 40 %ige wässrige Lösung), Diethylenglykolmonoethylether, 1,2-Propylenglykol, organische Amide, zum Beispiel Amide aliphatischer C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Carbonsäuren mit Ammoniak oder primären, sekundären oder tertiären C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Aminen oder C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Hydroxyaminen wie Harnstoff, Urethan, Acetamid, N-Methylacetamid, N,N-Diethylacetamid, N,N-Dimethylacetamid, niedere aliphatische Amine und Diamine mit 35 2-6 C-Atomen wie Ethylendiamin, Hydroxyethyltheophyllin) Trometamol (zum Beispiel als 0,1 bis 20 %ige wässrige Lösung), aliphatische Aminosäuren.

Bei den Aminosäuren handelt es sich zum Beispiel um Aminosäuren der folgenden Struktur:

40



45

worin R' Wasserstoff, einen Phenylrest, einen Indolyl-(3)-methylrest, Imidazolyl-(4)-methylrest, eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-Alkylgruppe, die durch eine Hydroxygruppe, eine Carboxygruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxygruppe, eine Mercaptogruppe, eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkylthiogruppe, eine Aminogruppe, eine Phenylgruppe, eine Hydroxyphenylgruppe, eine C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-Alkanoylaminogruppe oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy carbonylgruppe substituiert ist, bedeutet.

50

Beispielsweise kommen als Trink- beziehungsweise Injektionslösungen folgende Rezepturen in Frage:

55

α-Liponsäure	10 %
L-Lysin	7,66 %
Ethylendiamin	0,27 %
Wasser	82,07 %

5

$\alpha$ -Liponsäure	10 %
L-Lysin	7,66 %
Trometamol	1 %
Wasser	81,34 %

10

15

Dihydroliponsäure	1 %
Trometamol	0,9 %
Ethylendiamin	0,38 %
Wasser	97,72 %

20

25

Dihydroliponsäure	1 %
Trometamol	1,5 %
1,2-Propylenglykol	20 %
Nikotinsäureamid	10 %
Wasser	67,5 %

Darüberhinaus ist der Zusatz von Konservierungsmitteln, Stabilisatoren, Puffersubstanzen, Geschmackskorrigentien, Süßmitteln, Farbstoffen, Antioxydantien und Komplexbildnern und dergleichen möglich.

Als Komplexbildner kommen beispielsweise in Frage:

Chelatbildung wie Ethylendiamino-tetraessigsäure, Nitrilotriessigsäure, Diethylentriaminpentaessigsäure sowie deren Salze.

Weiterhin kommen als Komplexbildner auch solche in Frage, die R- oder S- $\alpha$ -Liponsäure in einem Hohlraum einschließen. Beispiele hierfür sind Harnstoff, Thioharnstoff, Cyclodextrine, Amylose. Gegebenenfalls ist zur Stabilisierung des Wirkstoffmoleküls mit physiologisch verträglichen Basen oder Puffern auf einen pH-Bereich von ca. 6 bis 9 einzustellen. Im allgemeinen wird ein möglichst neutraler bis schwach basischer (bis pH 8) pH-Wert bevorzugt.

Als Antioxydantien kommen beispielsweise Natriumsulfit, Natriumhydrogensulfit, Natriummetabisulfit, Ascorbinsäure, Ascorbylpalmitat, -myristat, -stearat, Gallussäure, Gallussäure-alkylester, Butylhydroxyanisol, Nordihydroguajaretsäure, Tocopherole sowie Synergisten (Stoffe, die Schwermetalle durch Komplexbildung binden, beispielsweise Lecithin, Ascorbinsäure, Phosphorsäure Ethylendiaminetetraessigsäure, Citrate, Tartrate) zur Anwendung. Der Zusatz der Synergisten steigert die antioxygene Wirkung der Antioxydantien erheblich.

Als Konservierungsmittel kommen beispielsweise Sorbinsäure, p-Hydroxybenzoësäureester (zum Beispiel Niederalkylester), Benzoësäure, Natriumbenzoat, Trichlorisobutylalkohol, Phenol, Kresol, Benzethoniumchlorid, Chlorhexidin und Formalinderivate in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I besitzen insbesondere auch eine wachstumshemmende Wirkung gegen Retroviren, insbesondere das Humanimmundefizienzvirus (HIV, zum Beispiel HIV-1, HIV-2) und eine aktivierende und wachstumsfördernde Wirkung auf periphere mononukleäre Blutzellen. Beispielsweise verlangsamen, beziehungsweise hemmen die Verbindungen I die Vermehrung des Virus.

Als Retroviren, gegen die die erfindungsgemäßen Verbindungen/Erzeugnisse wirksam sind, kommen zum Beispiel in Frage: HIV-Viren, Oncornaviren, Spumaviren.

Beispielsweise besitzen die Verbindungen der Formel I eine gute, wachstumshemmende Wirkung auf HIV (Typ 1 und 2), welche sich in vitro beispielsweise durch folgende virologisch-zellbiologische Testverfahren zeigen lässt:

1. Plaque - Reduktionstest
2. CPE - Reduktionstest
3. Bestimmung der Reversen Transkriptase im Kulturüberstand

4. Bestimmung des p24 Antigens im Kulturüberstand

So wird beispielsweise bei einer einmaligen Gabe von 0,035 mg/ml Verbindung I (zum Beispiel alpha-Liponsäure, Racemat) die Anzahl der infektiösen Viren (zum Beispiel HIV-1), im Zellkulturüberstand von 100 % in der positiv Kontrolle auf 0 % gesenkt. Ein virusinhibierender Effekt kann in diesem Testverfahren bereits in sehr niedrigen Dosen, beispielsweise 0,001 mg/ml nachgewiesen werden.

Als allgemeiner Dosisbereich für die Wirkung (Versuch wie oben) kommt beispielsweise in Frage: 0,0035 - 0,091 mg/ml, insbesondere 0,035 - 0,070 mg/ml.

Für die *in vitro* Versuche wird der Wirkstoff der Formel I, zum Beispiel in Benzylalkohol als Lösungsmittel eingesetzt.

10 Für die *in vitro* Untersuchungen des Replikationsverhaltens von Retroviren, insbesondere HIV, können zum Beispiel folgende Substrate eingesetzt werden:

1. Virushaltiges RPMI 1640 Medium, zum Beispiel 1X Flüssig 041-01875 (synthetisches Kulturmedium von Gibeo gemäß Moore, Gerner und Franklin, H.A. (1967), J.A.M.A. 199; 519) mit einer Konzentration von  $2 \times 10^3$  -  $1 \times 10^4$  infektiösen Einheiten (PFU)/ml

15 2. Die Zelllinien Jurkat Clone E6-1, Sup T1 und HeLa CT4.

Zelllinie Jurkat Klon E6-1

20 Zelltyp: Humane T-Zelleukämie. Wachstumsmedium: RPMI 1640, 90 %; fetales Kälberserum, 10 %. Einfriermedium: Kulturmedium, 90 %; Dimethylsulfoxid, 10 %. Anteil lebender Zellen: 80 %. Wachstumscharakteristiken: Die Zellen werden alle 2 bis 3 Tage passagiert. Die Zellzahl ist zwischen  $10^5$  und  $10^6$  Zellen/ml zu halten. Morphologie: lymphozytär. Karyologie: nicht angegeben. Sterilität: Bakterien und Mykoplasmen negativ. Reverse Transkriptase: negativ. Spezielle Eigenschaften: Dieser Klon von Jurkat-FHCRC (Dr. Kendall Smith, Dartmouth) produziert große Mengen von Interleukin-2 (IL-2) nach geeigneter Stimulation. Die Zellen können induziert werden, Gamma-Interferon zu sezernieren und sind CD4+. Quelle: ATCC durch Dr. Arthur Weiss. Referenzen: Journal of Immunology, 133:123, 1984.

30 Zelllinie Sup-T1

Zelltyp: Non-Hodgkin's T-Zelllymphom. Wachstums-medium: McCoy's 5A Medium, 85 %; fetales Kälberserum, 15 %. Die Zellen wachsen auf einem feeder layer (komplettes Medium mit 10 % normalem Humanserum and 0,5 % Agar). Einfrier-medium, 90 %; Dimethylsulfoxid, 10 %. Anteil lebender Zellen: 80 %. Wachstumseigenschaften: Die Zellen werden passagiert, wenn die Zellkonzentration größer als  $5 \times 10^5$ /ml wird. Für die Passage wird die Kultur 1:10 bis 1:20 mit frischem Wachstumsmedium verdünnt. Morphologie: ausgereift lymphozytär. Karyologie: nicht angegeben. Sterilität: Bakterien und Mykoplasmen negativ. Reverse Transkriptase: negativ. Spezielle Eigenschaften: Die Zellen sind TdT positiv, CALLA negativ, DR negativ. Sie exprimieren pan T-Antigene, besitzen keinen Schaferythrozytenrezeptor und exprimieren hohe Spiegel von Oberflächen-CD4. Quelle: Dr. James Hoxie, Referenzen: Cancer Research 44 : 5657, 1984.

3) Zelllinie HeLa T4<sup>+</sup>

45 Zelltyp: Human epithelialartig. Wachstumsmedium: Kulturmedium bestehend aus verschiedenen Aminosäuren und Elektrolyten für die Kultivierung epithelialer Zellen (zum Beispiel Dulbecco's minimal essential medium, DME), 90 %; Serum von neugeborenen Kälbern, 10 %. Einfriermedium: Kulturmedium, 95 %; Glyzerin, 5 %, ohne Antibiotika. Anteil lebender Zellen, 80 %. Wachstumseigenschaften wie Ursprungslinie. 50 Morphologie: ähnlich der Ursprungslinie. Karyologie: nicht angegeben. Sterilität: Bakterien und Mykoplasmen negativ. Reverse Transkriptase: negativ. Besondere Eigenschaften: vor dem retrovirus-vermittelten Gentransfer mit CD4cDNA exprimieren diese Zellen kein Oberflächen-CD4 und sind nicht empfindlich für die AIDS Virusinfektion. Nach der Transfektion erlauben CD4+ -Zellen die Infektion durch AIDS-Virus und die Induktion von Synzytien. Quelle: Dr. Richard Axel. Referenzen: Cell 47 : 333, 1986.

55 Weiteres zur HIV Replikation durch  $\alpha$ -Liponsäure *in vitro*.

Die Hemmwirkung wird an einer mit HIV-1 permanent infizierten Zelllinie gezeigt.

Herstellen einer permanent infizierten Zelllinie mit HIV-1:

1. Negative (nicht infizierte) Zellen (zum Beispiel Molt 4) werden aus der Kulturflasche mit Kulturmedium

RPMI 1640 entnommen und in einem geeigneten Gefäß herunterzentrifugiert. Als negative Zellen können grundsätzlich die Zellen aus jeder CD4-Rezeptor positiven T-Zelllinie verwendet werden. Beispielsweise kommen die folgenden im Handel erhältlichen Zelllinien in Frage: H9, Hut78, SupT1, Jurkat, Molt4. Molt4 ist beispielsweise eine Monoklonale T-Zelllinie aus peripherem Blut eines Krebskranken. T-Zelllinien leiten sich ab von menschlichen Tumoren, zum Beispiel von bestimmten Leukämieformen. Derartige Zelllinien wachsen permanent solange sie in entsprechendem Nährmedium und CO<sub>2</sub>-Konzentration in einem Brutschrank bei 37°C gehalten werden. Erworben werden können diese Linien von der sogenannten American Type Culture Collection (ATCC).

5. Diese Molt4 Zellen werden dann in hoch-virushaltigem Kulturmedium (RPMI 1640 + 10 % fötales Kälberserum) resuspendiert (aufgenommen), in eine Kulturflasche gegeben und ca. 12 Stunden im Brutschrank bei 37°C und 5%CO<sub>2</sub> inkubiert (kultiviert). Hierdurch wird ein Teil (je nach Konzentration des infektiösen Virus) der Zellen Infiziert.

10. 3. Nach 12 Stunden werden die Zellen erneut abzentrifugiert und in frischem Medium (RPMI 1640, nicht virushaltig) resuspendiert und im Brutschrank für ca. 4 Wochen kultiviert.

15. 4. Dabei wird jede Woche einmal das Medium komplett gewechselt (abzentrifugiert, resuspendiert, usw.) und negative, nicht infizierte Zellen werden hinzugegeben.

20. 5. Nach ca. 4 Wochen sind 80 - 100 % der Zellen infiziert = permanent infizierte Zelllinie. Die Infizierung wird beispielsweise durch Immunfluoreszenz bestimmt. Die so infizierten Zellen produzieren HIV in einem Titerbereich von etwa 10<sup>5</sup> - 10<sup>6</sup> infektiösen Einheiten (PFU). Die so permanent infizierte Tumorzelllinie (Molt4) wird drei Wochen lang mit 70 µg α-Liponsäure/ml behandelt. Hierbei wurde alle drei Tage Kulturmedium und α-Liponsäure erneuert und die Aktivität des Virus im Reverse Transkriptase sowie Plaque Test bestimmt. Der Reverse Transkriptase Test ermittelt die relative Menge an gebildetem Virus (auch an infektionsdefekten Partikeln) während der Plaque Test nur die infektiösen Viruseinheiten zu bestimmen vermag. Der gewählte Konzentrationsbereich von 70 µg/ml liegt ca. um das 10 - 20 fache über Plasmaspiegeln, die bei normaler oraler, nebenwirkungsfreier Dosierung gemessen wurden. Die Proliferationsrate beziehungsweise Letalität von peripheren Blutzymphozyten ist bei dieser Dosierung nicht wesentlich beeinflußt.

25. Wie die Kurven gemäß Figur 1 zeigen, sinkt die Zahl der infektiösen Viruseinheiten bereits nach 3 Tagen auf annähernd 0, was einer nahezu 100%igen Reduktion entspricht. Die Zahl der produzierten Viruseinheiten sinkt erst ab Tag 6 ab und erreicht nach drei Wochen eine Reduktion von 90 %. Diese Ergebnisse demonstrieren die starke antivirale Potenz von α-Liponsäure. Als zweites wichtiges Ergebnis bleibt festzuhalten, daß sich im Konzentrationsbereich von 70 µg/ml nach drei Wochen keine Toleranzentwicklung gezeigt oder abgezeichnet hat. Dies ist insbesondere für eine Langzeitbehandlung von infizierten Personen von Bedeutung.

30. 35. Will man die in vitro Wirkung von α-Liponsäure mit anderen Mitteln vergleichen, die bereits mit Erfolg in der Therapie der AIDS Erkrankung eingesetzt werden, bietet sich das alpha Interferon an. Die antivirale Wirkung dieser Substanz wird auf posttranskriptioneller Ebene vermutet, das heißt eine hemmende Wirkung auf den sogenannten Budding- oder Ausschleusprozeß der Viren wird diskutiert. Ähnlich wie α-Liponsäure wirkt alpha Interferon daher auf die bereits infizierte Zelle. Um beide Verbindungen zu vergleichen, wurden frisch gesplittete Jurkat Zellen mit HIV infiziert (8 x 10<sup>3</sup> PFU) und anschließend rekombinantes alpha Interferon (rIF) (70 Einheiten/ml) beziehungsweise 35 ng/ml α-Liponsäure hinzupipettiert. Der Versuch wurde nach 7 Tagen terminiert, um insbesondere das Wachstum der ersten Virusgeneration zu beurteilen. Beide Substanzen zeigten eine vergleichbare Hemmung der viralen Replikation in den infizierten, nicht vorbehandelten Zellen (Figur 2 und 3). Während allerdings rIF eine stärkere inhibierende Wirkung im Reverse Transkriptase Test zeigt (mißt die relative Menge produzierter Virionen, Figur 2), ist die Hemmung im Plaque Test (gibt die genau Anzahl infektiöser Virionen an, Figur 3) für α-Liponsäure deutlicher. Die Kombination beider Substanzen zeigt eine additive Wirkung.

40. 45. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können bei der Behandlung von Aids insbesondere auch mit AZT kombiniert werden, da AZT einen unterschiedlichen Wirkmechanismus besitzt. AZT hemmt die Reverse Transkriptase und wirkt somit überwiegend auf nicht infizierte Zellen. Ist eine Zelle einmal infiziert, kann AZT im Gegensatz zu α-Liponsäure das Viruswachstum jedoch nicht mehr hemmen.

#### Herstellen von frisch infizierten Zellen

55. 1. Wie bei der Herstellung einer mit HIV-1 permanent infizierten Zelllinie beschrieben einschließlich Punkt 2.
2. Zellen werden in frischem Medium aufgenommen und können jetzt als frisch infizierte Zellen

bezeichnet werden. Im Unterschied zu permanent infizierten Zellen sind weit weniger Zellen Virusträger, dafür jedoch synchron behandelt, das heißt die erste und zweite Virusgeneration wird relativ gleichzeitig etwa am 3. und 7. Tag in den Kulturüberstand abgegeben. Diese Virusgenerationen können an diesen Tagen quantifiziert (Plaque- und Reverse-Transkriptase-Test) und verglichen werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von einer "single hit Kinetik".

- 5 3.  $\alpha$ -Liponsäure wird hinzupipettiert.
4. Zellen werden für 7 Tage im Brutschrank kultiviert.
5. Am Tag 4 und 7 werden Proben aus der Kultur entnommen für Plaque- und RT-Assay.

#### 10 Hemmung der HIV Replikation durch $\alpha$ -Liponsäure in vivo

##### Methodik

- 15 - Bestimmung des Plasma p24 Antigenspiegels mittels eines kommerziellen ELISA  
p24 ist die Bezeichnung für ein Strukturprotein des HIV-Virus  
ELISA (Abkürzung für enzyme linked immuno sorbent assay) ist eine häufig in der Virologie angewendete Testtechnik zur Bestimmung von Proteinen, Antigenen usw.  
- Virusisolierung mit Kokultivierung:
- 20 Patientenlymphozyten werden mit Spenderlymphozyten kokultiviert. Das von diesen Zellen produzierte Virus (p24) wird nach 21 Tagen in einem ELISA gemessen (Standardmethode).  
- Virusisolierung ohne Kokultivierung: Die Produktion von Virus (p24) aus  $1 \times 10^6$  Patientenlymphozyten wird nach 11 Tagen mit einem ELISA quantitativ gemessen. Bei dieser standardisierten Methode werden keine Spenderlymphozyten zugegeben. Die Virusproduktion kann in pg \* p24/ml/200000 Zellen angegeben werden. (Neu entwickelte Methode).  
- Zelltiter: Ausgehend von einer absteigenden Zahl von Patientenlymphozyten (z.B.  $10^6, 10^5, 10^4$ ) wird eine Virusisolierung durchgeführt.
- 25 - Bestimmung des Plasmatiters, welcher die Anzahl der infektiösen Viren im Plasma angibt.

##### 30 Ergebnisse

Die folgenden Ergebnisse wurden an 4 Patienten im Walter-Reed Stadien 6 erhalten. Applikation der  $\alpha$ -Liponsäure erfolgte durch Infusion einer  $\alpha$ -Liponsäure-Lösung folgender Zusammensetzung: 10 ml wässrige Lösung enthalten 250 mg  $\alpha$ -Liponsäure in Form des Äthylendiaminsalzes (= 323 mg Salz) sowie 1 g 1,2-Propylenglykol und 100 mg Benzylalkohol.

Walter-Reed-Stadien: Einteilung von HIV-infizierten Patienten nach dem Grad ihres klinischen Erscheinungsbildes. Bei Stadium 0 ist kein HIV-Virus nachweisbar. Stadium 6 bedeutet finales Aids-Stadium.

##### 40 Patient 1 (K.M., 64 kg; Walter-Reed-Stadium 6)

Therapie-Phase 58 Tage, wobei jedoch 2 x 36 Stunden wegen Urlaubs unterbrochen wurden. Die Gesamtdosis betrug 258,3 g, was einer durchschnittlichen Tagesdosis von 4,7 g/Tag entspricht. An 19 Tagen wurden Dosen von 3 g bis weniger als 6 g, an 18 Tagen Dosen von 6-8 g/Tag verabreicht. Die Infusion von  $\alpha$ -Liponsäure erfolgte über einen zentralen Venenkatheter über 24 Stunden. Wegen zunächst nicht ausgeschlossener Interaktionen mit Zovirax (wegen Herpes Zoster) wurde die  $\alpha$ -Liponsäure-Infusion während der Zovirax-Gabe unterbrochen (3 mal je 1-2 Stunden/Tag).

Es wurde der Plasma p24 Antigenspiegel bestimmt und Virusisolierungen durchgeführt.  
Der Plasma p24 Antigenspiegel bewegte sich die Monate vor Therapiebeginn in einem Bereich von 0,350 ng/ml. 14 Tage nach Therapiebeginn sank dieser Wert auf 0,05 ng/ml, fiel dann bis zum 29. Tag noch weiter ab (auf 0,025 ng/ml) und stieg dann auf einen Wert von 0,25 ng/ml bis zum Ende der Therapie wieder an. Die Virusisolierung (Standardmethode) war während der gesamten Therapie positiv.

##### 55 Patient 2 (Ro., 50 kg; Walter-Reed-Stadium 6)

\* pg = Pico-Gramm

Die Therapie-Phase dauerte 21 Tage, wobei an insgesamt nur 17 Tagen das Medikament verabreicht wurde. Die Gesamtdosis betrug 32 g. Die Dosierung betrug 1 g an 2 Tagen, 3 g an 8 Tagen, 4 g an 1 Tag.

Plasma p24 Antigenspiegelbestimmung, Virusisolierung mit Zelltitration und Plasmatitration wurden bei diesem Patienten durchgeführt.

- 5 Der Plasma p24 Antigenspiegel lag vor Behandlung bei konstant 0,4 ng/ml. Dieser Wert sank zunächst auf knapp das 10fache ab. Der Zelltiter lag vor Behandlung bei 1000, d.h. aus nur  $10^3$  Zellen konnte Virus isoliert werden (Standardmethode). Im Verlauf der Therapie stieg dieser Wert um zwei Logarithmen-Stufen an, das heißt das Virus konnte nur noch aus  $10^5$  Zellen angezüchtet werden. Vor Therapie lag der Plasmatiter bei 100. Dieser Wert fiel bereits kurz nach Therapiebeginn auf 0 ab.
- 10 Gegen Ende und nach Abschluß der Therapie kam es zu einem drastischen Abfall sämtlicher Virusmarker. Selbst die Virusisolierung wurde wiederholt negativ.

#### Patient 3 (Pal.; Walter-Reed-Stadium 6)

- 15 Gesamtdosis an  $\alpha$ -Liponsäure von 104 g an 26 Tagen während der 27tägigen Therapie-Phase. An 2 Tagen wurden 2 g/Tag, an 2 Tagen 3 g/Tag, an 1 Tag 4 g/Tag, an 2 Tagen 5 g/Tag, an 3 Tagen 6 g/Tag verabreicht. Nach 1 Tag Beurlaubung ohne Therapie 2 Tage 6 g/Tag, dann Dosisreduktion auf 1 g über 4 Tage wegen zunehmender Thrombopenie. Darauf 1 Tag 3 g, 6 Tage 6 g/Tag, dann wegen erneuter 20 Thrombozytenabnahme (Daraprim-Nebenwirkung) Dosisreduktion auf 1 g über 3 Tage und 1 Tag 2 g/Tag. Danach planmäßige Beendigung der Therapie. An 11 Tagen insgesamt wurde die maximale Dosis von 6 g/Tag verabreicht.

Bei diesem Patienten wurde der Plasma p24 Antigenspiegel (immer negativ) gemessen, Virusisolierungen sowie Plasmatitrationen (immer negativ) durchgeführt

- 25 . Vor Beginn der Therapie lag die Produktion von p24 Antigen in pg/ml/200000 Zellen bei etwa 10. Dieser Wert verdoppelte sich am 5. Tag der Therapie, um dann bis zum 28. Tag kontinuierlich bis auf 0 abzufallen. Nach Therapieende stieg dieser Wert wieder langsam an.

#### 30 Patient 4 (Pag., 75 kg; Walter-Reed-Stadium 6)

- Therapiephase 19 Tage. Gesamtdosis  $\alpha$ -Liponsäure: 82,75 g. Therapie ab 22.05.1990 mit  $\alpha$ -Liponsäure-Dauerinfusion über 20-24 Stunden/Tag. Dosen: 2 Tage 2 g, 9 Tage 4 g, 1 Tag 3 g, 1 Tag 2,75 g, 3 Tage 6 g, 1 Tag 7 g, 2 Tage 6 g. Verabreichung als 20-24 Stunden Dauerinfusion mit 1 Pause von 1/2 Tag einmalig.

Sämtliche Parameter (Plasma p24 Antigenspiegel), Virusisolierung mit Zelltitration (Plasmatitration) waren bei diesem Patienten positiv und wurden im Verlauf der Therapie gemessen.

- Der Plasma p24 Antigenspiegel, der sich kurz vor und zu Beginn der Therapie bei Werten um 0,070 ng/ml bewegte, fiel bis zum 18. Therapietag auf 0,005 ng/ml ab. Nach Therapieende stieg der Spiegel wieder auf 40 die anfänglichen Werte an.

p24 Produktion/ml/200000 Zellen lag kurz vor Therapie bei 8 pg/ml. Bis zum Ende der Therapie fiel dieser Wert um 75 % ab und stieg auch nach Therapieende nicht wesentlich an. Zu diesem Zeitpunkt stand der Patient zusätzlich unter AZT Therapie. Der Plasmatiter, der vor Therapiebeginn bei 10 lag, fiel während der Therapie auf 0 ab, pendelte sich dann am Ende der Therapie und danach bei 1 ein. Vor Therapiebeginn 45 war aus  $2 \times 10^6$  Zellen eindeutig Virus nachweisbar. Am Ende der Therapie waren Viren nur noch kaum (im gegenwärtigen Bereich) nachweisbar. Nach Beendigung der Therapie verschlechterten sich die Resultate wieder.

Zusammenfassend ergab sich folgendes Ergebnis:

- Unter Thioctacid-Therapie fielen deutlich positive Plasma p24 Antigenspiegel (Fall 1 u. 2) innerhalb eines 50 kurzen Zeitraumes (ca. 14 Tage) auf mindestens 1/10 ihres Ausgangswertes ab.

Bei den Virusisolierungen aus Patientenlymphozyten konnte in drei Fällen (Fall 2, 3 u. 4) eine deutlich geringere Virusproduktion im Verlauf der Therapie nachgewiesen werden. Bei zwei Patienten (Fall 2 und 3) wurde das Resultat sogar gänzlich negativ. Positive Plasmatiter sanken ebenfalls im Verlauf der Therapie auf 0 ab. (Fall 2 u. 4).

- 55 Diese Ergebnisse zeigen, daß bei Patienten, die deutlich meßbare virologische Marker aufweisen, unter Thioctacid-Therapie eine ausgeprägte Verbesserung dieser Parameter auftritt und daher bei einer länger-dauernden Behandlung mit  $\alpha$ -Liponsäure mit einer positiven Wirkung auf das Gesamtkrankheitsbild zu rechnen ist.

- Die Wirkungsrichtung der erfindungsgemäßen Verbindungen I hinsichtlich ihrer antiretroviralen Wirkung ist am ehesten mit der Wirkung des bekannten Arzneimittelwirkstoffes Immuthiol (Natrium-diethyl-dithiocarbonat) vergleichbar, jedoch wird im Unterschied hierzu beispielsweise der cytopathogene Effekt (CPE) durch die Wirkstoffe I wesentlich deutlicher unterdrückt, insbesondere wenn die Substanzen nach der Infektion der Zellen hinzugegeben werden.
- Als Indikationen für Verbindungen I kommen hier zum Beispiel in Betracht: die therapeutische Behandlung HIV infizierter, asymptomatischer als auch symptomatisch erkrankter Personen aller Stadien des erworbenen Immundefizienz-Syndroms (AIDS) nach der international üblichen Klassifizierung. Es bestehen keine Kontraindikationen.
- 10 Dosierungsmengen und Anwendungsformen, die außer den bereits angegebenen insbesondere bei Verwendung zur Bekämpfung von Retroviren (insbesondere Aids) in Frage kommen:
- Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten für diese Anwendung im allgemeinen zwischen 50 mg bis 3 g als Einzeldosis, vorzugsweise 100 mg bis 1 g insbesondere 400 mg oder 500 mg bis 1 g der erfindungsgemäßen aktiven Komponente der Formel I (vorzugsweise Thioctösäure oder Dihydroliponsäure).
- 15 Die erreichten Wirkspiegel/kg Körpergewicht sollen zwischen 3,5 und 200 mg, vorzugsweise zwischen 7 und 100 mg, besonders zwischen 35 und 70 mg/kg Körpergewicht liegen. Der Wirkstoff I (das heißt Verbindung der Formel I) soll aus den Zubereitungen langsam abgegeben werden. Dies gilt auch für die Komponente b bei Kombinationen.
- Die Verabreichung kann beispielsweise in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Dragees, Aerosolen oder
- 20 in flüssiger Form erfolgen.
- Als flüssige Anwendungsformen kommen zum Beispiel in Frage: alkoholische beziehungsweise wässrige Lösungen sowie Suspensionen und Emulsionen.
- Bevorzugte Anwendungsformen sind zum Beispiel Tabletten, die zwischen 100 mg und 2 g oder Lösungen, die zwischen 10 mg bis 0,2 g/ml Flüssigkeit an aktiver Substanz enthalten.
- 25 Die Einzeldosis an Wirkstoff der Formel I kann beispielsweise liegen:
- bei oralen Arzneiformen zwischen 100 mg - 3 g, vorzugsweise 200 mg - 1 g, insbesondere 400 mg bis 1 g.
  - bei parenteralen Arzneiformen (zum Beispiel intravenös, intramuskulär) zwischen 100 mg - 12 g, vorzugsweise 200 mg - 6 g, insbesondere 500 mg bis 6 g.
- 30 c) bei Arzneiformen zur Inhalation (Lösungen oder Aerosole) zwischen 100 mg - 2 g, vorzugsweise 200 mg - 1 g.
- Die Dosen gemäß a) bis c) können beispielsweise 1-bis 6mal, vorzugsweise 1-bis 4mal täglich oder aber als Dauerinfusion, beispielsweise mit Hilfe eines Infusionaten \* verabreicht werden.
- Die tägliche Dosis an Wirkstoff der Formel I beim Menschen liegt zum Beispiel für die parenterale
- 35 Applikation im Bereich von 40 - 80 mg, vorzugsweise 40 - 60 mg pro kg Gewicht (zum Beispiel intravenöse Dauerinfusion über 24 Stunden). Bei längerer Anwendung kann gegebenenfalls die Dosis gesteigert werden, beispielsweise bis zu 160 mg pro kg Gewicht innerhalb 24 Stunden. Bei oraler Applikation kann die tägliche Dosis beispielsweise zwischen 40 - 120 mg/kg Körpergewicht liegen (bei längerer Anwendung ebenfalls Erhöhungen bis 160 mg oder auch 200 mg pro kg Körpergewicht täglich); die Einzeldosis liegt zum
- 40 Beispiel
- bei 16 - 20 mg pro kg Gewicht, wobei diese Dosis zweckmäßig 4mal verabreicht wird pro Tag. Vorzugsweise beträgt die Tagesdosis an Wirkstoff der Formel I 4 - 6 g; Die Arzneimittel enthalten daher vorzugsweise 1 - 1,5 g an Verbindung I in einer galenischen Formulierung, wobei eine solche Dosis vorzugsweise 4mal verabreicht wird.
- 45 Für die Behandlung können zum Beispiel 3 mal täglich 1 bis 4 Tabletten mit einem Gehalt von 50 mg bis 2 g, vorzugsweise 400 mg oder 500 mg bis 2 g wirksamer Substanz oder beispielsweise bei intravenösen Injektion 1 bis 4 mal täglich eine Ampulle/Infusionsflasche von 1 bis 500 ml Inhalt mit 200 mg bis 6 g insbesondere 500 mg bis 6 g Wirksubstanz empfohlen werden. Bei oraler Verabreichung ist die minimale tägliche Dosis beispielsweise 300 mg; die maximale tägliche Dosis bei oraler Verabreichung soll
- 50 12 g nicht überschreiten.
- Die angegebenen Dosismengen beziehen sich stets auf die freie Säuren der Formel I. Falls die Verbindungen I in Form ihrer Salze verwendet werden, sind die angegebenen Dosierungen/Dosierungsbereiche dem höheren Mol-Gewicht entsprechend zu erhöhen. -
- Für die Kombination der Wirkstoffe der Formel I (zum Beispiel alpha-Liponsäure) mit der Komponente
- 55 b, zum Beispiel AZT, können die beiden Komponenten jeweils zum Beispiel in einem Verhältnis von 1 zu 100 bis 100 zu 1 äquimolaren Anteilen wirksamer Substanz gemischt werden, insbesondere in einem

\* Infusionsgerät zur genauen stündlichen Dosierung einer gelösten Wirksubstanz

Verhältnis von 1 zu 10 bis 10 zu 1, vorzugsweise in einem Verhältnis von 1 zu 3 bis 3 zu 1 Anteilen.

Im Falle einer Kombination von Wirkstoffen der Formel I (zum Beispiel  $\alpha$ -Liponsäure) und  $\alpha$ -Interferon können die beiden Komponenten zum Beispiel in folgendem Verhältnis vorliegen: 50 mg - 6 g Verbindung I (Komponente a) zu  $8 \times 10^6$  Enzymeinheiten bis  $1 \times 10^5$  Enzymeinheiten  $\alpha$ -Interferon, insbesondere 0,5 - 3 g

5 Komponente a zu  $1\text{--}4 \times 10^6$  Enzymeinheiten  $\alpha$ -Interferon.

In der Kombination aus den Wirkstoffen I und anderen Komponenten gemäß b) können beide Komponenten als Gemisch vorliegen. Im allgemeinen liegen die Komponenten jedoch voneinander getrennt in einer galenischen Formulierung vor, wobei hier die hierfür bekannten galenischen Formulierungen in Frage kommen: zum Beispiel eine Komponente als Tablette oder lackierte Tablette, die andere Komponente 10 als Pulver, beide in einer Kapsel und umgekehrt; eine Komponente in Form von Pellets, die andere als Pulver, Dragee oder Tablette und umgekehrt und wobei die beiden Formen zum Beispiel in einer Kapsel vorliegen; oder in Form von Mehrschichten- oder Manteltabletten. Es wird hierzu zum Beispiel auf das Buch von Karl Thoma, Arzneimittelstabilität, Frankfurt 1978, zum Beispiel Seite 207ff. verwiesen.

Die erfindungsgemäße Kombination kann aber auch als ein Erzeugnis vorliegen, bei dem jeweils die 15 beiden Einzelwirkstoffe in vollständig voneinander getrennten Formulierungen vorliegen, wobei insbesondere die Komponente b, aber auch beide Komponenten (a und b) in Ampullen und/oder Infusionsflaschen enthalten sind, so daß auch eine getrennte oder auch zeitlich abgestufte Verabreichung möglich ist.

Falls solche vollständig getrennten Formulierungen vorliegen, sind diese aufeinander abgestimmt und enthalten die jeweiligen Wirkstoffe in der Dosierungseinheit in denselben Mengen und entsprechenden 20 Gewichtsverhältnissen, in denen sie in der kombinierten Mischung vorliegen können.

Bei einem Erzeugnis für die getrennte Anwendung ist es auch möglich, daß beide Kombinationspartner nicht gleichzeitig verabreicht werden. In solchen Fällen kann zum Beispiel der Wirkstoff I als Dauerinfusion gegeben werden (Dosis zum Beispiel 2 - 5 g pro Tag) und die andere Komponente b gleichzeitig (Dosis zum Beispiel 50 - 800 mg oder  $1\text{--}8 \times 10^6$  Enzymeinheiten, vorzugsweise intramuskulär) oder auch als 25 Dauerinfusion pro Tag oder der Wirkstoff I kann zum Beispiel 4mal pro Tag gegeben werden (Einздosis zum Beispiel 0,5 - 2 g) und die andere Komponente b gleichzeitig (Dosis zum Beispiel 50 - 200 mg beziehungsweise 0,5 - 3  $\times 10^6$  Enzymeinheiten). Es können dann zum Beispiel 1 bis 3 weitere Dosen an Komponente b (zum Beispiel zwischen 50 - 200 mg beziehungsweise 0,5 - 3  $\times 10^6$  Enzymeinheiten) im Abstand von jeweils 6 und/oder 12 Stunden folgen.

30 Die erfindungsgemäßen Zubereitungen/Erzeugnisse können vorzugsweise auch zusätzliche Vitamine enthalten, insbesondere Vitamin B<sub>1</sub> und/oder Vitamin E.

Die akute Toxizität der alpha-Liponsäure an der Maus (ausgedrückt durch die LD 50 mg/kg; Methode nach Miller und Tainter: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 57 (1944) 261) liegt beispielsweise bei oraler Applikation über 400 mg/kg Körpergewicht, diejenige der Dihydroliponsäure oberhalb 200 mg/kg Körpergewicht Maus.

### Beispiele

40

#### Beispiel 1:

Tabletten mit 50 mg S- bzw. R- $\alpha$ -Liponsäure

45

250 g S- $\alpha$ -Liponsäure werden mit 750 g mikrokristalliner Cellulose gleichmäßig verrieben. Nach dem Sieben der Mischung werden 250 g Stärke (Starch 1500/ Colorcon)) 732,5 g Lactose, 15 g Magnesiumstearat und 2,5 g hochdisperses Siliciumdioxid zugemischt und die Mischung zu Tabletten vom Gewicht 400,0 mg verpreßt.

50

Eine Tablette enthält 50 mg S- $\alpha$ -Liponsäure.

In gleicher Weise können Tabletten mit 50 mg R- $\alpha$ -Liponsäure hergestellt werden, wenn statt 250 g S- $\alpha$ -Liponsäure die gleiche Menge R- $\alpha$ -Liponsäure eingesetzt wird.

Gegebenenfalls können die Tabletten nach üblichen Verfahren mit einem magensaftlöslichen oder magensaftpermeablen Filmüberzug versehen werden.

55

#### Beispiel 2:

Ampullen mit 50 mg S- bzw. R- $\alpha$ -Liponsäure als Trometamolsalz in 2 ml

250 g S- $\alpha$ -Liponsäure werden zusammen mit 352,3 g Trometamol (2-Amino-2-(hydroxymethyl)-1,3-propandiol) in einer Mischung aus 9 Liter Wasser für Injektionszwecke und 200 g 1,2-Propylenglykol unter  
 5 Rühren gelöst. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke auf 10 Liter aufgefüllt und anschließend durch ein Membranfilter der Porenweite 0,2  $\mu\text{m}$  mit Glasfaservorfilter filtriert. Das Filtrat wird unter aseptischen Bedingungen zu 2 ml in sterilisierte 2 ml-Ampullen abgefüllt.

Eine Ampulle enthält in 2 ml Injektionslösung 50 mg S- $\alpha$ -Liponsäure als Trometamolsalz.

In gleicher Weise können Ampullen mit R- $\alpha$ -Liponsäure hergestellt werden, wenn statt 250 g S- $\alpha$ -  
 10 Liponsäure die gleiche Menge R- $\alpha$ -Liponsäure eingesetzt wird.

Beispiel 3

15

## Ampullen mit 250 mg Dihydroliponsäure in 10 ml Injektionslösung

60 g Trometamol und 1 g Ethyldiamintetraessigsäure, Dinatriumsalz werden in 1,8 Liter Wasser für Injektionszwecke gelöst. Die Lösung wird 30 Minuten lang mit Stickstoff begast. Unter weiterer Begasung  
 20 mit Stickstoff werden in der Mischung 2 g Natriumdisulfit und anschließend 50 g Dihydroliponsäure gelöst. Die Lösung wird mit Wasser für Injektionszwecke, das mit Stickstoff begast wurde, auf ein Volumen von 2 Liter aufgefüllt. Nach sorgfältigem Mischen wird die Lösung über ein Membranfilter der Porenweite 0,2  $\mu\text{m}$  filtriert und das Filtrat unter aseptischen Bedingungen und unter Vor- und Nachbegasung mit Stickstoff in Ampullen zu 10 ml Füllvolumen abgefüllt.

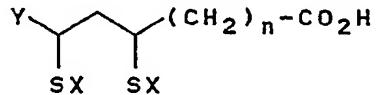
25

Eine Ampulle enthält in 10 ml Lösung 250 mg Dihydroliponsäure als Trometamolsalz.

**Ansprüche**

30 1. Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I,

35



40 worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbaren Salze ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 20 mg bis 6 g, insbesondere 50 mg bis 2 g, vorzugsweise 100 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I enthält, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 800 mg pro  
 45 ml, vorzugsweise 10 mg bis 500 mg, insbesondere 40 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten.

50 2. Arzneimittel enthaltend  $\alpha$ -Liponsäure, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 51 mg bis 6 g, insbesondere 100 mg bis 2 g, vorzugsweise 200 mg bis 1 g  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten, oder daß es sich um Injektionslösungen handelt, die 26 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 50 mg bis 200 mg, insbesondere 100 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten oder, daß es sich um Trinklösungen, -suspensionen oder -emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 1 mg bis 50 mg pro ml, insbesondere 5 mg bis 10 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz hiervon enthalten.

55 3. Arzneimittel enthaltend Dihydroliponsäure, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 601 mg bis 6 g, insbesondere 610 mg bis 2 g, vorzugsweise 650 mg bis 1 g Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutischwendbares Salz davon enthalten, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 182 mg/ml bis 1137 mg/ml, vorzugsweise 200 mg/ml bis 1000 mg/ml, insbesondere 300 mg/ml bis 500 mg/ml an Dihydroliponsäure

oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten.

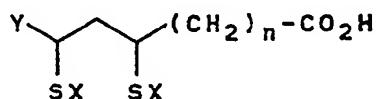
4. Arzneimittel nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten, zusätzlich übliche pharmazeutische Trägermittel, Hilfsmittel, Stabilisatoren, Lösungsvermittler und/oder Verdünnungsmittel  
5 enthalten.

5. Arzneimittel nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß Lösungen, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten, Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler enthalten.

6. Arzneimittel nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisatoren beziehungsweise Lösungsvermittler folgende Stoffe verwendet werden: aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohole, die eine, zwei oder drei Hydroxylgruppen enthalten, Polyethylenglycole mit Molgewichten zwischen 200 -600; übliche physiologische verträgliche organische Amide, natürliche  $\alpha$ -Aminosäuren, aliphatische Amine, Hydroxyethyltheophyllin, Trometamol, Diethylenglykolmonomethyl ether.  
10

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet,  
daß mindestens eine Verbindung der Formel I,

15



I

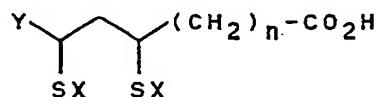
20

worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird.  
25

25

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet,  
daß mindestens eine Verbindung der Formel I,

30



I

35

worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird, wobei die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 20 mg bis 6 g, vorzugsweise 50 mg bis 2 g, insbesondere 100 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I enthält, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 800 mg pro ml, insbesondere 10 mg bis 500 mg, vorzugsweise 100 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthalten.  
40

40

9. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß  $\alpha$ -Liponsäure oder Dihydroliponsäure mit gebräuchlichen pharmazeutischen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln beziehungsweise sonstigen Hilfsstoffen zu pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet beziehungsweise in eine therapeutisch anwendbare Form gebracht wird, wobei die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen im Falle der  $\alpha$ -Liponsäure 51 mg bis 6 g, vorzugsweise 100 mg bis 2 g, insbesondere 200 mg bis 1 g  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält, oder daß es sich im Falle der  $\alpha$ -Liponsäure um Injektionslösungen handelt, die 26 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 50 mg bis 200 mg, insbesondere 100 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten oder, daß es sich um Trinklösungen, -suspensionen oder -emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 1 mg bis 50 mg pro ml, insbesondere 5 mg bis 10 mg pro ml an  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthalten, und wobei die  
45

45

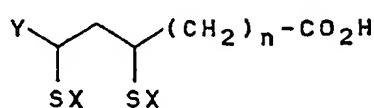
50

55

- Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen im Falle der Dihydroliponsäure 601 mg bis 6 g, insbesondere 610 mg bis 2 g, vorzugsweise 650 mg bis 1 g Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 182 mg/ml bis 1137 mg/ml, vorzugsweise 200 mg/ml bis 1000 mg/ml, insbesondere 300 mg/ml bis 500 mg/ml an Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthalten.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon mit einem oder mehreren der folgenden Stoffe: Stärke, Cyclodextrin, Harnstoff, Cellulose, Cellulosederivate, Lactose, Formalin-Casein, modifizierte Stärke, Magnesiumstearat, Calciumhydrogenphosphat, Kieselsäure, Talkum vermischt, die erhaltene Mischung gegebenenfalls mit einer wässrigen oder alkoholischen Lösung, die als Bestandteil Gelatine, Stärke, Polyvinylpyrrolidon, Vinylpyrrolidon-, Vinylacetat-Copolymerisat und/oder Polyoxyethylensorbitanmonooleat enthalten kann, granuliert oder pelletiert, das Granulat oder die Pellets gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben genannten Hilfsstoffe homogenisiert, und die Mischung zu Tabletten verpreßt oder in Kapseln abfüllt oder das Granulat oder die Pellets in Beutel abfüllt, wobei die Tabletten, Kapseln oder Beutel in der Dosierungseinheit
- a) für den Fall, daß es sich um Verbindungen der Formel I mit Ausnahme der  $\alpha$ -Liponsäure und der Dihydroliponsäure handelt, 20 mg bis 6 g, insbesondere 50 mg bis 2 g, vorzugsweise 100 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder eines Salzes hiervon enthalten;
  - b) für den Fall, daß es sich um  $\alpha$ -Liponsäure handelt, 51 mg bis 6 g, insbesondere 100 mg bis 2 g, vorzugsweise 200 mg bis 1 g  $\alpha$ -Liponsäure oder ein Salz hiervon enthalten;
  - c) für den Fall, daß es sich um Dihydroliponsäure handelt, 601 mg bis 6 g, insbesondere 610 mg bis 2 g, vorzugsweise 650 mg bis 1 g Dihydroliponsäure oder ein Salz hiervon enthalten.
11. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon bei einer Temperatur zwischen 20 und 120°C, gegebenenfalls in Gegenwart eines und/oder mehrerer Emulgatoren und/oder Komplexbildnern mit mindestens einem der folgenden Stoffe zu einer Mischung homogenisiert und/oder emulgiert: Wasser, Glycerin, Paraffin, Vaseline, aliphatischer Alkohol mit 12 bis 25 C-Atomen, aliphatische Monocarbonsäure mit 15 bis 20 C-Atomen, Sorbitanmonopalmitat, Polyoxyethylenpolyolfeftsäureester, ein- oder mehrwertiger niedrigmolekularer aliphatischer Alkohol, Fettsäureglycerid, Wachs, Silikon, Polyethylenglykol, wobei eine solche Mischung eine streichfähige Zubereitung darstellt und
- a) für den Fall, daß es sich um Verbindungen der Formel I mit Ausnahme der Dihydroliponsäure handelt, 0,1 bis 50 Gew. %, insbesondere 0,5 bis 20, vorzugsweise 1 bis 10 Gew. % an Gesamtmenge des Wirkstoffs I (einschließlich der  $\alpha$ -Liponsäure) oder eines Salzes hiervon enthält;
  - b) für den Fall, daß es sich um Dihydroliponsäure handelt, 21 bis 99, insbesondere 25 bis 70, vorzugsweise 30 bis 40 Gew. % Dihydroliponsäure oder ein Salz hiervon enthält.
12. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon bei Temperaturen zwischen 20 und 100° C, gegebenenfalls in Anwesenheit eines Komplexbildners und/ oder eines Emulgators in Wasser, physiologisch unbedenklichen Alkoholen, Dimethylsulfoxid, Polyethylenoxid oder Ölen oder Mischungen hiervon auflöst, und gegebenenfalls die so erhaltene Lösung mit soviel Wasser, Alkohol, Dimethylsulfoxid, Polyethylenoxid oder Öl auffüllt, daß die Endlösung, EndSuspension oder EndEmulsion
- a) für den Fall, daß es sich um Verbindungen der Formel I mit Ausnahme der  $\alpha$ -Liponsäure und der Dihydroliponsäure handelt, 0,2 mg bis 800 mg pro ml, insbesondere 10 mg bis 500 mg, vorzugsweise 100 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder eines Salzes hiervon enthält;
  - b) für den Fall, daß es sich um Injektionslösungen der  $\alpha$ -Liponsäure handelt, 26 mg bis 500 mg pro ml, insbesondere 50 mg bis 200 mg, vorzugsweise 100 mg pro ml  $\alpha$ -Liponsäure oder ein Salz hiervon enthält;
  - c) für den Fall, daß es sich um Trinklösungen, -suspensionen beziehungsweise -emulsionen der  $\alpha$ -Liponsäure handelt, 0,2 mg bis 500 mg pro ml, vorzugsweise 1 mg bis 50 mg pro ml, insbesondere 5 mg bis 10 mg pro ml  $\alpha$ -Liponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält;
  - d) für den Fall, daß es sich um Dihydroliponsäure handelt, 182 mg/ml bis 1137 mg/ml, vorzugsweise 200 mg/ml bis 1000 mg/ml, insbesondere 300 mg/ml bis 500 mg/ml an Dihydroliponsäure oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz hiervon enthält.
- 55 13. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem oder mehreren der vorangegangenen Verfahrensansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Herstellung dieser Arzneimittel, die als Wirkstoff mindestens eine Verbindung der Formel I enthalten, zusätzlich unter Zusatz üblicher Stabilisatoren und/oder Lösungsvermittler erfolgt.

14. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels nach einem oder mehreren der vorangegangenen Verfahrensansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß als Stabilisatoren beziehungsweise Lösungsvermittler folgende Stoffe bei der Herstellung zugesetzt werden: aliphatische C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-Alkohole, die eine, zwei oder drei Hydroxylgruppen enthalten, Polyethylenglycole mit Molgewichten zwischen 200-600; übliche physiologische verträgliche organische Amide, natürliche  $\alpha$ -Aminosäuren, aliphatische Amine, Hydroxyethyltheophyllin, Trometamol, Diethylenglykolmonomethylether.
- 5 15. Verwendung von Verbindungen der Formel

10



I

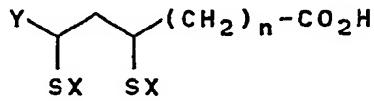
15

worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbaren Salzen für die Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Erkrankungen durch Retroviren.

20

16. Mittel zur Behandlung von Erkrankungen, die durch Retroviren verursacht sind, enthaltend als Wirkstoffe Verbindungen der Formel

25



I

30

worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze.

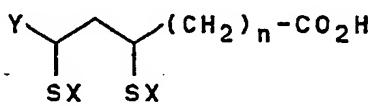
17. Mittel nach Anspruch 16, dadurch gekennzeichnet, daß es übliche pharmazeutische Träger-, Hilfs- und/oder Verdünnungsmittel enthält.

35

18. Mittel nach Anspruch 16 oder 17, dadurch gekennzeichnet, daß es die Wirkstoffe der Formel I in einer solchen Menge enthält, daß bei ein- oder mehrmaliger Applikation täglich im Körper ein Wirkspiegel zwischen 3,5 und 200 mg/kg Körpergewicht vorliegt.

19. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Erkrankungen, die durch Retroviren verursacht werden, dadurch gekennzeichnet, daß Verbindungen der Formel

40



I

45

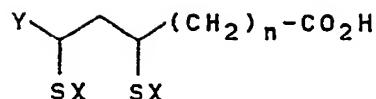
worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbare Salze mit üblichen pharmazeutischen Träger-, Hilfs- und/oder Verdünnungsmitteln zu einem Arzneimittel für die Behandlung von durch Retroviren verursachten Erkrankungen formuliert wird.

50

20. Erzeugnis zur Bekämpfung von Retroviren, dadurch gekennzeichnet, daß es neben den üblichen pharmazeutischen Träger- und/oder Verdünnungs-, beziehungsweise Hilfsstoffen

a) eine Verbindung der Formel

55



- worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt und
- 10 b) eine andere antiretroviralwirksame Substanz oder jeweils ein physiologisch unbedenkliches Salz beider Wirkstoffe, in einer eine synergistische Wirkung erzeugenden Menge enthält und in einer Form vorliegt, die sowohl eine gemeinsame als auch eine getrennte therapeutische Anwendung beider Wirkstoffe gestattet.
21. Erzeugnis nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, daß die andere gegen Retroviren wirksame  
15 Substanz Azidothymidin (AZT) Didesoxyinosin (DDI),  $\alpha$ -Interferon oder Didesoxycytidin (DDC) ist.
22. Erzeugnis nach Anspruch 20 oder 21, dadurch gekennzeichnet, daß in der Kombination auf ein Gewichtsteil einer Verbindung der Formel I (Wirkkomponente I beziehungsweise Komponente a) jeweils 0,01 bis 100 Gewichtsteile der anderen Komponente gemäß b) oder auf 1 mg Wirkkomponente I (Komponente a) jeweils 20 - 200000 Enzymeinheiten der anderen Komponente gemäß b) kommen.
- 20 23. Erzeugnis nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 - 22, dadurch gekennzeichnet, daß in der Dosierungseinheit die Kombination 50 mg bis 6 g, vorzugsweise 200 mg bis 2 g Wirkkomponente I und 10 bis 300 mg, vorzugsweise 50 bis 200 mg beziehungsweise  $5 \times 10^5$  Enzymeinheiten (Units) bis  $8 \times 10^6$  Enzymeinheiten, vorzugsweise  $1 \times 10^6$  bis  $4 \times 10^6$  Enzymeinheiten der anderen Komponente gemäß b) enthält.
- 25 24. Mittel/Erzeugnis nach einem oder mehreren der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß es zusätzliche Vitamine, vorzugsweise Vitamine B<sub>1</sub> und/oder E enthält.
25. Verfahren zur Herstellung eines Erzeugnisses nach einem oder mehreren der Ansprüche 20 - 24, dadurch gekennzeichnet, daß man 1 Gewichtsteil Wirkkomponente I und 0,01 bis 100 Gewichtsteile beziehungsweise 20 bis 200 000 der anderen Komponente gemäß b), wobei die Wirkstoffe auch in Form  
30 ihrer Salze vorliegen können, zusammen mit üblichen Träger- und/oder Verdünnungsbeziehungsweise Hilfsstoffen sowie gegebenenfalls unter Zusatz von Vitaminen zu Erzeugnissen verarbeitet, welche in der Dosierungseinheit 50 mg bis 6 g Wirkkomponente I und 10 bis 300 mg beziehungsweise  $5 \times 10^5$  bis  $8 \times 10^6$  Enzymeinheiten der anderen Komponente gemäß b) enthalten.

35

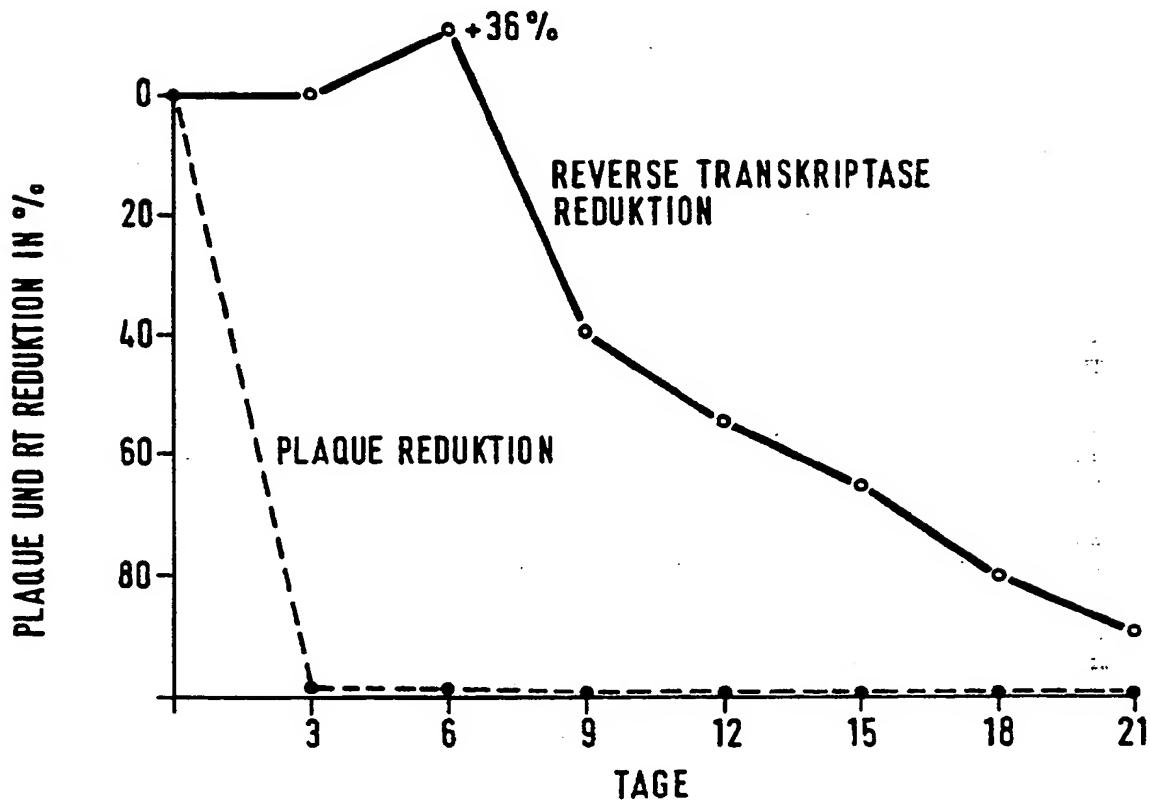
40

45

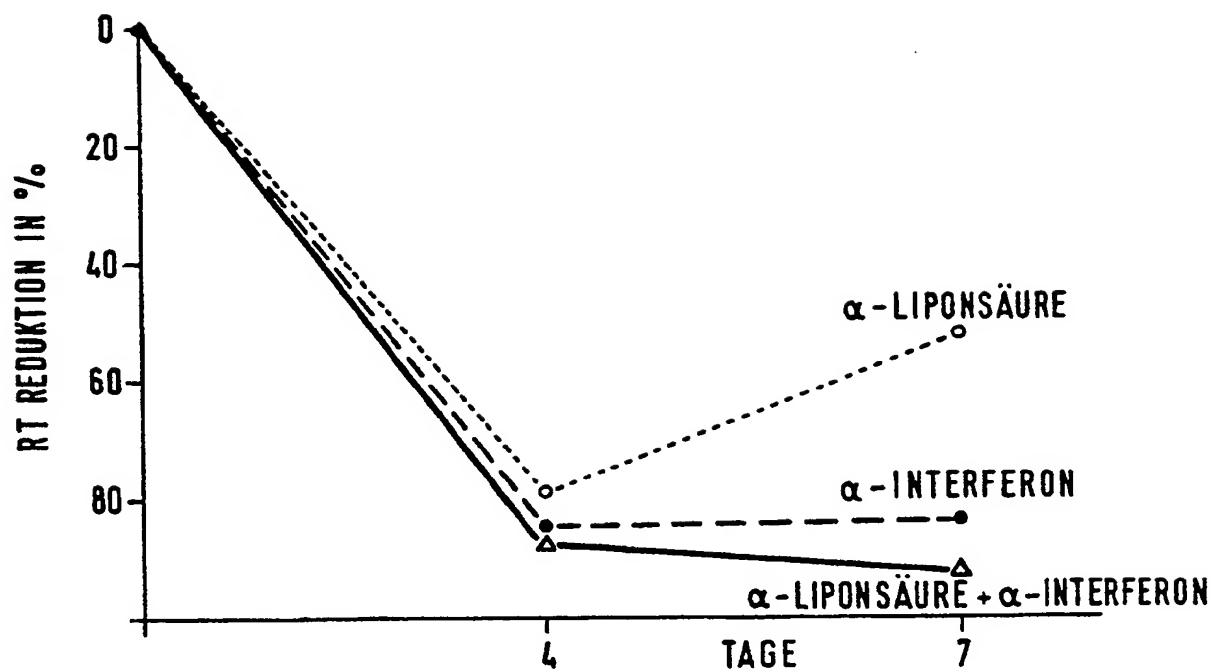
50

55

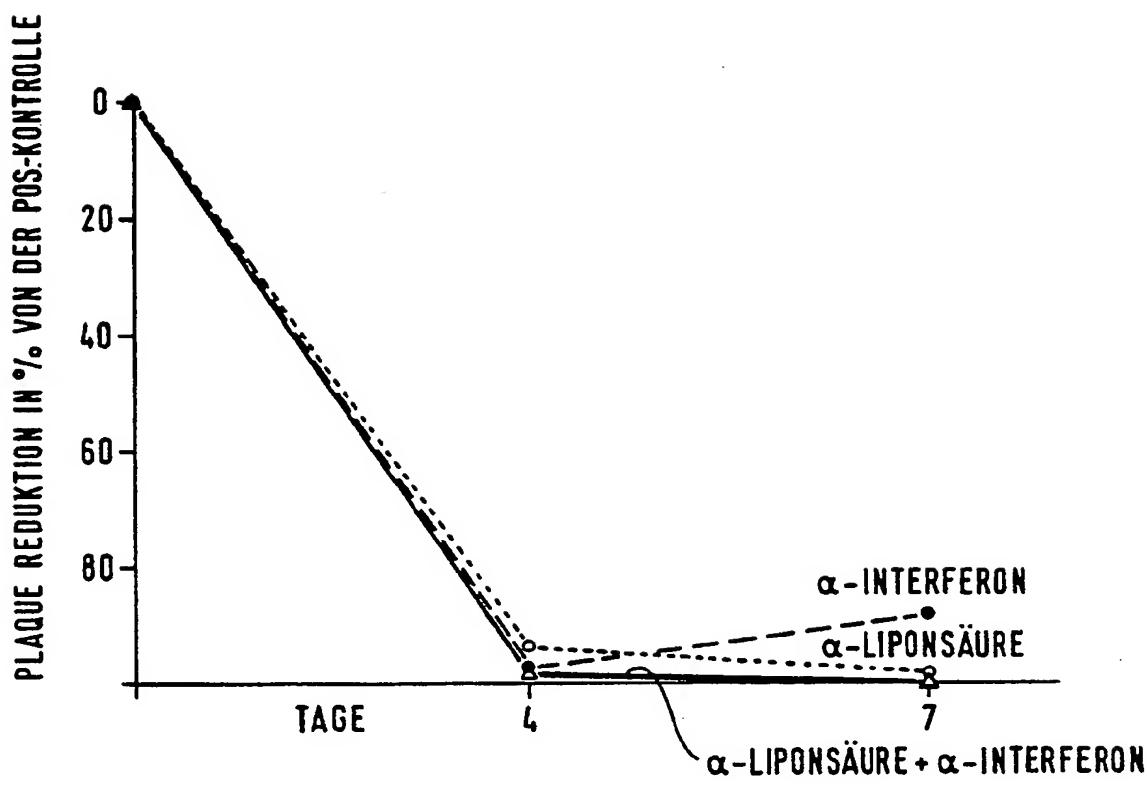
## PLAQUE UND REVERSE TRANSKRIPTASE REDUKTION

**Fig. 1**

EINFLUSS VON  $\alpha$ -LIPONSÄURE ( $70 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) AUF PERMANENT INFIZIERTE MOLT-4 ZELLEN. DIE REDUKTION DER REVERSE TRANSKRIPTASE COUNTS UND DER AUSGEZAHLTEN PLAQUES IST IN % VON DER POSITIV-KONTROLLE ANGEgeben.



**Fig. 2** EINFLUSS VON  $\alpha$ -LIPONSÄURE ( $35\mu\text{g}/\text{ml}$ ) IN KOMBINATION MIT REKOMBINATEN  $\alpha$ -INTERFERON (70 ENZYMEINHEITEN/ml) AUF FRISCH INFIZIERTE JURKAT-ZELLEN. GEZEIGT IST DIE REDUKTION DER REVERSE TRANSKRIPTASE COUNTS IN % VON DER POSITIV-KONTROLLE.



**Fig. 3** EINFLUSS VON  $\alpha$ -LIPONSÄURE ( $35 \mu\text{g}/\text{ml}$ ) IN KOMBINATION MIT REKOMBINATEN  $\alpha$ -INTERFERON (70 ENZYMEINHEITEN/ $\text{ml}$ ) AUF FRISCH INFIZIERTE JURKAT-ZELLEN. GEZEIGT IST DIE REDUKTION DER AUSGEZÄHLTEN PLAQUES IN % VON DER POSITIV-KONTROLLE.

THIS PAGE BLANK (USPTO)



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 12 1339

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE					
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreift Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL.5)		
X	EP-A-0 318 891 (ASTA PHARMA AG) * Spalte 1, Absätze 1,2; Spalte 3, Zeilen 3-44; Ansprüche *	1-14,24	A 61 K 31/19 A 61 K 31/385		
Y	---	1-14,24			
Y	STN FILE SERVER, File CA & CHEMICAL ABSTRACTS, Band 87, Nr. 12, Zusammenfassung Nr. 090686, Columbus, Ohio, US; A. KOSHIRO et al.: "Studies on the incompatibility of parenteral solutions. (V). Incompatibility of two kinds of polygelatin preparations", & KYUSHU YAKUGAKKAI KAIHO (KYYKBN); 76; vol. 30; pp. 57-66 * Zusammenfassung *	1-14,24			
X	STN FILE SERVER, File CA & CHEMICAL ABSTRACTS, Band 112, Nr. 8, Zusammenfassung Nr. 062675, Columbus, Ohio, US; & JP-A-89 203 336 (KOKAI TOKYO KOHO) 16-08-1989 * Zusammenfassung *	1-24			
A	FR-A-2 110 465 (RICHARDSON-MERREL S.p.A.) * Seite 2, Zeilen 17-22,32-39; Seite 1, Zeile 27 - Seite 2, Zeile 5; Seite 2, Zeile 2 *	1-24	A 61 K		
E	EP-A-0 427 247 (ASTA PHARMA AG) * Spalte 4, Zeilen 6-50; Spalten 11,12; Ansprüche *	1-24			
P,X	EP-A-0 382 066 (ASTA PHARMA AG) * Seite 2, Zeilen 35-43; Seite 8, Beispiele 1,2,3 *	1-14,24			
	---	-/-			
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt					
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer			
DEN HAAG	19-02-1992	BERTE M.J.			
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE					
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze				
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist				
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument				
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus andern Gründen angeführtes Dokument				
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument				



(19) Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Veröffentlichungsnummer: 0 427 246 A3

(12)

## EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(21) Anmeldenummer: 90121339.7

(51) Int. Cl. 5: A61K 31/19, A61K 31/385

(22) Anmeldetag: 08.11.90

(30) Priorität: 09.11.89 DE 3937325  
16.05.90 DE 4015728

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
15.05.91 Patentblatt 91/20

(84) Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

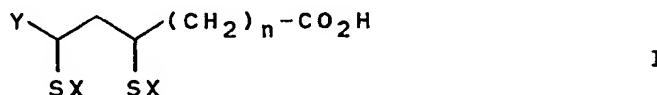
(88) Veröffentlichungstag des später veröffentlichten  
Recherchenberichts: 03.06.92 Patentblatt 92/23

(71) Anmelder: ASTA Medica Aktiengesellschaft  
Weismüllerstrasse 45  
W-6000 Frankfurt am Main 1(DE)

(72) Erfinder: Kalden, Joachim, Prof. Dr.  
Löwenichstrasse 19  
W-8520 Erlangen(DE)  
Erfinder: Fleckenstein, Bernhard, Prof. Dr.  
Schlaifhausen 93  
W-8551 Wiesenthau(DE)  
Erfinder: Baur, Andreas, Dr.  
Burgbergstrasse 60  
W-8520 Erlangen(DE)  
Erfinder: Harrer, Thomas, Dr.  
Falkenauer Strasse 2  
W-8520 Erlangen(DE)

(54) Arzneimittel, welche als Wirkstoff Schwefel enthaltende Carbonsäuren enthalten sowie deren  
Verwendung zur Bekämpfung von Retroviren.

(57) Arzneimittel enthaltend mindestens eine Verbindung der Formel I,



worin X ein Wasserstoffatom ist oder beide X eine einfache Bindung zwischen den beiden Schwefelatomen bedeuten; Y Wasserstoff oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl ist und n eine Zahl von 1 bis 10 darstellt oder deren therapeutisch verwertbaren Salze, ausgenommen  $\alpha$ -Liponsäure und Dihydroliponsäure, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosierungseinheit für feste beziehungsweise halbfeste Zubereitungen 20 mg bis 6 g, insbesondere 50 mg bis 2 g, vorzugsweise 100 mg bis 1 g an Gesamtmenge des Wirkstoffs I enthält, oder daß es sich um Lösungen, Suspensionen beziehungsweise Emulsionen handelt, die 0,2 mg bis 800 mg pro ml, vorzugsweise 10 mg bis 500 mg, insbesondere 40 mg bis 200 mg pro ml an Gesamtmenge des Wirkstoffs I oder ein pharmazeutisch verwendbares Salz davon enthalten, und Verfahren zu deren Herstellung.



Europäisches  
Patentamt

## GEBÜHRENPFlichtige PATENTANSPRÜCHE

Die vorliegende europäische Patentanmeldung enthielt bei ihrer Einreichung mehr als zehn Patentansprüche.

- Alle Anspruchsgebühren wurden innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn sowie für jene Patentansprüche erstellt für die Anspruchsgebühren entrichtet wurden.  
nämlich Patentansprüche:
- Keine der Anspruchsgebühren wurde innerhalb der vorgeschriebenen Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die ersten zehn Patentansprüche erstellt.

## MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen,  
nämlich:

siehe Seite -B-

- Alle weiteren Recherchengebühren wurden innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.
- Nur ein Teil der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf Erfindungen beziehen, für die Recherchengebühren entrichtet worden sind.  
nämlich Patentansprüche:
- Keine der weiteren Recherchengebühren wurde innerhalb der gesetzten Frist entrichtet. Der vorliegende europäische Recherchenbericht wurde für die Teile der Anmeldung erstellt, die sich auf die zuerst in den Patentansprüchen erwähnte Erfindung beziehen.  
nämlich Patentansprüche:



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Seite 2

Nummer der Anmeldung

EP 90 12 1339

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betreff Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. CL5)
X, Y	EP-A-0 080 879 (SUNSTAR) * Seite 1, Zeilen 4-10; Seite 5, Zeilen 4-12; Ansprüche * ---	15-23	
X, Y	US-A-4 100 150 (T. CARTWRIGHT) * Spalten 1,2; Ansprüche *	15-23	
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, Band 10, Nr. 31 (C-327)[2088], 6. Februar 1986; & JP-A-60 184 011 (ITARU YAMAMOTO) 19-09-1985 * Ganze Zusammenfassung *	15-19	
X	DIALOG INFORMATION SERVICES, File 155, AN-85092554; V.V. IVANOVA et al.: "Effect of a number of preparations on the function of the immune system in experimentl influenza in mice", & VOPR VIRUSOL, Sept-Oct 1984, 29(5), p.530-5 * Ganze Zusammenfassung *	15-23	
X	DIALOG INFORMATION SERVICES, FILE EMBASE, no. 83018751; H. THALER: "Drug therapy of liver diseases in the eighties", & LEBER MAGEN DARM (GERMANY, WEST), 1982, 12/4 (171-174) * Ganze Zusammenfassung *	15-23	RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. CL5)
X	DIALOG INFORMATION SYSTEM, & EMBASE, Nr. 84114649; A. DURST et al.: "Treatment of liver diseases: Advances in 1983", & THERAPIEWOCHE (GERMANY, WEST), 1984, 34/15 (2242-2258) * Zusammensetzung *	15-23	
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Rechercheort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	19-02-1992	BERTE M.J.	
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE			
X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet	T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze		
Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie	E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist		
A : technologischer Hintergrund	D : in der Anmeldung angeführtes Dokument		
O : nichtschriftliche Offenbarung	L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument		
P : Zwischenliteratur	& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument		

### MANGELNDE EINHEITLICHKEIT DER ERFINDUNG

Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung nicht den Anforderungen an die Einheitlichkeit der Erfindung; sie enthält mehrere Erfindungen oder Gruppen von Erfindungen, nämlich:

1. Ansprüche 1-14, 24(teilweise) :  
Arzneimittel enthaltend die Verbindung der Formel I mit Dosierungseinheit für feste Zubereitungen, Lösungen, Suspensionen, Emulsionen.
2. Ansprüche 15-23, 25, 24(teilweise):  
Verwendung von Verbindungen mit Formel I für die Herstellung einer Arzneimittel zur Bekämpfung von Erkrankungen durch Retroviren.  
Erzeugnis zur Bekämpfung von Retroviren dass er neben der Träger eine Verbindung der Formel I und eine andere antiretroviral wirksame Substanz gibt.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**